(19) 世界知的所有権機関 国際事務局



(43) 国際公開日 2002 年4 月18 日 (18.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号 WO 02/30891 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 207/16, 401/12, 403/12, 417/12, 409/14, 413/12, 491/048, 405/14, 405/12, 471/04, 495/04, 401/14, 409/12, 417/14, A61K 31/4439, 31/506, 31/501, 31/497, 31/5377, 31/428, 31/423, 31/498, 31/519, 31/401, 31/4709, 31/454, 31/4025, 31/327, 31/433, 31/55, 31/541, 31/437, 31/4725, 31/4365, 31/4035, 31/498, 31/41, 31/4155, C07D 277/06, 277/42, 277/82, A61P 43/00, 3/10

(21) 国際出願番号:

PCT/JP01/08803

(22) 国際出願日:

2001年10月5日(05.10.2001)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2000-308528 2000年10月6日(06.10.2000) JP 特願2000-312562

2000年10月12日(12.10.2000) JP 特願2001-099251 2001年3月30日(30.03.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安田公助 (YASUDA, Kosuke) [JP/JP]; 〒369-0121 埼玉県北足 立郡吹上町富士見4-14-24 Saitama (JP). 森本啓氏 (MORIMOTO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒331-0043 埼玉県 さいたま市大成町4-750-2-606 Saitama (JP). 河南 三郎 (KAWANAMI, Saburo) [JP/JP]; 〒336-0024 埼 玉県さいたま市根岸2-10-10 Saitama (JP). 彦田匡 毅 (HIKOTA, Masataka) [JP/JP]; 〒353-0007 埼玉県 志木市柏町2丁目16番19号 Saitama (JP). 松本 健 (MATSUMOTO, Takeshi) [JP/JP]; 〒336-0011 埼玉県 さいたま市高砂3-3-10-1203 Saitama (JP). 荒川健司 (ARAKAWA, Kenji) [JP/JP]; 〒336-0909 埼玉県さい たま市瀬ケ崎2-3-2-211 Saitama (JP).

- (74) 代理人: 弁理士 津国 肇(TSUKUNI, Hajime); 〒 105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TS ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KR, LC, LK, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, SG, SI, SK, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される 各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語 のガイダンスノート」を参照。

- (54) Title: ALIPHATIC NITROGENOUS FIVE-MEMBERED RING COMPOUNDS
- (54) 発明の名称: 脂肪族含窒素五員環化合物

$$R^2-X$$
 $NH-CH_2-CO-N$
 CN
 $[I]$

(57) Abstract: Aliphatic nitrogenous five-membered ring compounds of the general formula [I] or pharmacologically acceptable salts thereof; a process for the preparation of the compounds or the salts; and pharmaceutical compositions containing the compounds or the salts as the active ingredient: [I] wherein A is CH₂- or S-; R¹ is hydrogen, lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, or lower alkoxy-lower alkyl; X is N(R³)-, -O-, or CO-; R³ is hydrogen or lower alkyl; and R² is an optionally substituted cyclic group or optionally substituted amino.

(57) 要約:

本発明は、下式〔1〕:

$$R^2-X$$
 $NH-CH_2-CO-N$
 CN
 II

式中、Aは-CH2-又は-S-を表し、

R¹は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、

Xは-N (R³) -、-O-、又は-CO-を表し、

R³は水素原子又は低級アルキル基を表し、

 R^2 は(1)置換されていてもよい環式基、又は

(2) 置換されていてもよいアミノ基を表す、

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩、前記化 合物の製造方法並びに前記化合物を有効成分とする医薬組成物を開示する。

明 細 書

脂肪族含窒素五員環化合物

5 技術分野

本発明は優れたジペプチジルペプチダーゼIV (DPPIV) 阻害作用を有し、医薬として有用な新規な脂肪族含窒素五員環化合物に関する。

背景技術

15

10 ジペプチジルペプチダーゼ I V (DPPIV) は、ポリペプチド鎖のN末端 からXaa-Pro又はXaa-Ala (Xaaはいかなるアミノ酸であってもよい) のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。

DPPIV (CD26とも称される)の生体内での役割、疾患との関係について、種々の報告がある (Holstら、Diabetes、第47巻、第1663-1670頁、1998年; Augustynsら、Current Medicinal Chemistry、第6巻、第311-327頁、1999年; Meesterら、Immunol. Today、第20巻、第367-375頁、1999年; Fleicherら、Immunol. Today、第15巻、第180-184頁、1994年)。

GLP-1 (グルカゴン様ペプチド1) は、主にグルコース依存的にインス リン分泌を増幅する働きを有するペプチドホルモンであり、主として小腸下部 から食後に分泌され膵臓で作用する。また、GLP-1が摂食抑制作用を有することを示唆する報告もある。DPPIVは、このGLP-1を加水分解し、 不活性化するとともに、GLP-1のアンタゴニストとして作用するペプチドを生じさせる。

DPPIVの酵素活性を阻害する物質は、その阻害作用を介して内在性GLP-1の作用を高めることにより、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答を高め、損なわれた耐糖能 (impaired glucose tolerance)を改善する。このため、DPPIV阻害薬は、糖尿病 (特に2型糖尿病)等の予防・治療に有用であると考えられている。また、損なわれた耐糖能によって誘発もしく

は増悪されるその他の疾患(過血糖(例えば、食後の過血糖)、高インスリン血症、糖尿病合併症(例えば、腎障害、神経障害)、脂質代謝異常、肥満等)の予防・治療における効果が期待されている。

さらにGLP-1の摂食抑制作用を増強することにより改善が見込まれる疾 5 患(過食、肥満等)の予防・治療における効果も期待される。

また、T細胞表面に存在するDPPIV(CD26)は、免疫系細胞においてはT細胞の活性化にともなって発現が誘導され、T細胞の活性化と増殖に重要な役割をはたしている。このDPPIV(CD26)を抗体や阻害物質によってブロックするとT細胞の活性化が抑制されることが知られている。また、コラーゲン代謝異常や免疫異常疾患において本酵素と病態との関連性に興味がもたれている。たとえば、リウマチ患者においては末梢血T細胞のDPPIV(CD26)陽性率が上昇しており、腎炎患者尿中には高いDPPIV活性が検出されている。さらに、DPPIV(CD26)は、HIVのリンパ細胞への進入にも重要な役割を担うと考えられている。

15 このため、DPPIV (CD26) を阻害する物質は、自己免疫疾患(例えば、関節炎、慢性関節リウマチ)、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、移植臓器・組織の拒絶反応などに対しても予防または治療効果が期待されている。

一方、DPPIV阻害作用を有する化合物として、国際公開特許WO98/ 0 19998及びWO00/34241には、DPPIV阻害作用を有する2-シアノピロリジン誘導体が記載されている。

本発明は、優れたDPPIV阻害作用を有する新規脂肪族含窒素五員環化合物を提供するものである。

25 発明の開示

課題を解決するために本発明者等は、鋭意研究の結果、DPPIV阻害作用を有する新規な脂肪族含窒素五員環化合物を見出して本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

一般式[I]

$$R^2-X$$
 $NH-CH_2-CO-N$
 CN
 R^1
 CN

式中、Aは-CH2-又は-S-を表し、

R¹は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、

Xは-N (R^3) -、-O-、Xは-CO-を表し、

R³は水素原子又は低級アルキル基を表し、

R²は(1) 置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が

- (i) 単環、二環もしくは三環式炭化水素基又は
- (i i) 単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は
- 10 (2) 置換されていてもよいアミノ基を表す、

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩に関する。

発明を実施するための最良の形態

15

20

25

本発明の目的化合物 [I] には、不斉炭素に基づく光学異性体が存在しうるが、本発明はこれらの光学異性体のいずれをも含み、また、その混合物をも含むものである。また、環式基の基準平面に対する置換基の相対位置に基づく異性体(シス体またはトランス体)が存在するが、本発明はこれらの異性体のいずれをも含み、またそれらの混合物も含む。

本発明において、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基としては、炭素数1~6の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数1~4のものが挙げられる。また、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基としては、炭素数2~7、とりわけ炭素数2~5の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。低級シクロアルキル基、低級シクロアルケニル基としては、炭素数3~8、とりわけ炭素数3~6のものが挙げられる。低級アルキレン基としては、炭素数1~6、とりわけ炭素数1~4の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げら

25

れる。低級アルケニル基、低級アルケニレン基としては、炭素数2~7、とり わけ炭素数2~5のものが挙げられる。さらに、ハロゲン原子としては、フッ 素、塩素、臭素又はヨウ素が挙げられる。

本発明の目的化合物 [I] において、R³で表される水素原子又は低級アル キル基の具体例としては、例えば水素原子およびメチル基などがあげられる。 このうち水素原子がより好ましい。

本発明の化合物 [I] において、R¹で表される「水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基」の具体例としては、例えば、水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基およびメトキシメチル基などが挙げられる。このうち、水素原子が好ましい。

本発明の化合物 [I] において、R²で表される「置換されていてもよい環式基」の環式基部分としては、

- (i) 単環、二環もしくは三環式炭化水素基及び
- (ii) 単環、二環もしくは三環式複素環基が挙げられる。
- 15 かかる単環、二環もしくは三環式炭化水素基としては、一部又は全部が飽和していてもよい、炭素数3~15のものが挙げられる。

単環式炭化水素基としては、炭素数3~7のものが挙げられ、具体的には、フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロブチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、などが挙げられる。

20 二環式炭化水素基としては、炭素数 9~1 1 のものが挙げられ、具体的には、 インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、および これらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

三環式炭化水素基としては、炭素数12~15のものが好ましく、具体的には、フルオレニル基、アントリル基、フェナントリル基、およびこれらの一部 又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

単環、二環もしくは三環式複素環基としては、例えば、窒素原子、酸素原子 及び硫黄原子から選ばれる1~4個の異項原子を含み、その一部又は全部が飽 和していてもよい、単環、二環もしくは三環式の複素環基が挙げられる。

単環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1

~2個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5~7員環からなる複素環基が挙げられ、具体的には、

ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル基、 チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル 基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、 フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、 チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、 ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリ ジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テト ラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、パー ヒドロチアゼピニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基な どが挙げられる。

二環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~3個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5~7員環が2個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には、

インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

三環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1 25 ~4個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5~7員環が3 個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には、

ベンゾオキソラノピリミジニル基、βーカルボリニル基、カルバゾリル基、フェノチアジニル基、フェノキサジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

これら環式基(単環、二環もしくは三環式炭化水素基または単環、二環もし くは三環式複素環基)のうち、

- 「(i) 炭素数3~7の単環式炭化水素基、
- (ii) 炭素数 9~11の二環式炭化水素基、
- (i i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~2個の異項原子 を含む単環式複素環基、または
 - (iv)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~3個の異項原子を 含み、5~7員環が2個縮合してなる二環式複素環基」 が好ましく、かかる基の具体例としては、
- 10 「フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シク ロプロピル基、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフ チル、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニ ル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピ ロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、
- フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、 15 チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、 ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリ ジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テト ラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、パー
- ヒドロチアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、 20 インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリ ル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソラニル基、ベンゾチエニル基、ベ ンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、 ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、
- 25 キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロ マニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環 式基など」が挙げられる。

このうち、より好ましい具体例としては、

「フェニル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、テトラゾリル基、

10

フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基など」が挙げられ、さらに好ましい具体例としては、

「ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基など」が挙げられる。

また、このうち、とりわけ好ましい具体例としては、

「1-ピロリジニル基、1-ピペリジル基、1-ピペラジニル基、4-モルホリニル基、4-チオモルホリニル基、2-ピリジル基、2-ピリミジニル基、

15 2-イソインドリニル基、1-インドリニル基および2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-b] ピリジン-2-イル基等」が挙げられる。

R²で表される「置換されていてもよい環式基(単環、二環もしくは三環式 炭化水素基または単環、二環もしくは三環式複素環基)」は、非置換のもので あってもよいが、同一又は異なる1~3個の置換基を有していてもよい。

20 該環式基における置換基は、特に限定されないが、具体的には、例えば下記「A群置換基」から選択される置換基が挙げられ、そのうち、「A'群置換基」がより好ましい。

本発明の目的化合物 [I] において、R²で表される「置換されていてもよいアミノ基」は、非置換のものであってもよいが、同一又は異なる1~2個の置換基を有するアミノ基(モノもしくはジ置換アミノ基)であってもよい。

該アミノ基における置換基は、特に限定されないが、具体的には、例えば下記「B群置換基」から選択される置換基が挙げられ、そのうち「B'群置換基」がより好ましい。

R²で表される「置換されていてもよいアミノ基」としては、置換されたア

ミノ基(モノもしくはジ置換アミノ基)が好ましく、より具体的には、 「低級アルキル基(メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など)、 低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、ピリミジニル基、

チアゾリル基およびチアジアゾリル基からなる群から選択される同一又は異な

5 る1~2個の置換基で置換されたアミノ基」が好ましい。このうち、

「(i) 低級アルキル基(メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など)、低級シクロアルキル基および低級アルコキシ置換低級アルキル基から選択される同一又は異なる置換基でジ置換されたアミノ基;または

(ii) ピリミジニル基、チアゾリル基およびチアジアゾリル基から選択され

10 る置換基でモノ置換されたアミノ基」がより好ましく、

「低級アルキル基(メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など)、 低級シクロアルキル基および低級アルコキシ置換低級アルキル基から選択され る同一又は異なる置換基でジ置換されたアミノ基」がとりわけ好ましい。

A群置換基:	
--------	--

15 A群置換基としては、以下のものが挙げられる:

ハロゲン原子(C1、F、Br等);シアノ基;ニトロ基;オキソ基;ヒドロキシ基;カルボキシ基;オキシジル基;アミノ基;カルバモイル基;アミノスルホニル基;低級アルキル基;低級アルコキシ基;低級アルカノイル基;低級アルコキシカルボニル基;低級アルコキシ置換低級アルカノイル基;

20 低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基;

低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシカルボニル基:

低級アルキルチオ基:

低級アルキルスルホニル基:

ジ低級アルキルアミノ置換低級アルコキシ基;

25 ジ低級アルキルアミノカルボキシ基:

アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、およびモノもしくはジ置換アミノ基から選択される基で置換された低級アルキル基

(置換アミノ基部分における置換基はいずれも特に限定されないが、具体的に

は例えば後記C群の置換基があげられる。);

モノもしくはジ置換アミノ基およびモノもしくはジ置換カルバモイル基 (置換アミノ基又は置換カルバモイル基における置換基はいずれも特に限定されないが、具体的には例えば後記C群の置換基があげられる。);

5 置換もしくは非置換低級シクロアルキル基、

置換もしくは非置換低級シクロアルキルーCOー、

置換もしくは非置換低級シクロアルキルー低級アルキル基、

置換もしくは非置換フェニル基、

置換もしくは非置換フェニルー〇一、

10 置換もしくは非置換フェニルーCO-、

置換もしくは非置換フェニルー低級アルキル基、

置換もしくは非置換フェニルー〇一低級アルキル基、

置換もしくは非置換フェニルスルホニル基、

置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基、

15 置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシカルボニル基、

置換もしくは非置換低級シクロアルケニル基(シクロブテニル基等)、

置換もしくは非置換二環式複素環基、

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基、

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-O-、

20 置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-CO-、

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-CO-低級アルキル基および 置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-低級アルキル基

(置換低級シクロアルキル基部分、置換フェニル基部分、置換低級シクロアルケニル基部分、置換二環式複素環基部分、又は置換単環式5~6員複素環基部

25 分における置換基は、いずれも特に限定されないが、具体的には例えば、

ハロゲン原子(CI、F、Br等)、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、および 後記C群置換基の置換基などがあげられる。

また単環式5~6員複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~2個の異項原子を含む単環式5~6員複素環基が挙げられ、

具体的には

ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、 ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、

5 チアゾリル基、チアジアゾリル基およびチエニル基等が挙げられる。

また、二環式複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる $1\sim3$ 個の異項原子を含み $5\sim6$ 員環が2個縮合してなる二環式複素環基が挙げられ、具体的にはイソインドリニル基、インドリニル基などが挙げられる。)。

- 15 モノもしくはジ置換アミノ基(低級シクロアルキルカルボニル置換アミノ基など)、

モノもしくはジ置換カルバモイル基(フェニル置換カルバモイル基など)、 低級シクロアルキルーCO-、

置換もしくは非置換フェニル基(フェニル基、ハロフェニル基など)、

20 置換もしくは非置換フェニルー低級アルキル基(フェニル低級アルキル基、ハロフェニル低級アルキル基など)、

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基(チエニル基など)、 置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-O-(ピリミジニルオキシ基、 ハロピリミジニルオキシ基など)、

25 置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-CO-(ピリジルカルボニル基、 チエニルカルボニル基など)。

(上記において各単環式5~6員複素環基部分として、窒素原子、酸素原子及 び硫黄原子から選ばれる1~2個の異項原子を含む単環式5~6員複素環基が 挙げられ、具体的には、ピリジル基、ピリミジニル基、チエニル基等が挙げら れる。)

B群置換基として、以下のものが挙げられる:

低級アルキル基; 低級アルコキシ置換低級アルキル基; 低級アルコキシカルボ

5 二ル置換低級アルキル基;ヒドロキシ低級アルキル基;カルボキシ低級アルキル基;

置換もしくは非置換低級シクロアルキル基、

置換もしくは非置換低級シクロアルキルー低級アルキル基、

置換もしくは非置換フェニル基、

10 置換もしくは非置換フェニルー低級アルキル基、

置換もしくは非置換二環式炭化水素基、

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基、

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-低級アルキル基、および 置換もしくは非置換二環式複素環基-低級アルキル基

15 (置換低級シクロアルキル基部分、置換フェニル基部分、置換二環式炭化水素 基部分、置換単環式5~6員複素環基部分、又は置換二環式複素環基部分にお ける置換基は、いずれも特に限定されないが、具体的には例えば後記C群置換 基の置換基があげられる。

二環式炭化水素基部分としては、炭素数9~11の二環式炭化水素基が挙げ 20 られ、具体的には例えばインダニル基等が挙げられる。

また、単環式5~6員複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~2個の異項原子を含む単環式5~6員複素環基が挙げられ、具体的には

ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル 基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、 ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル 基、チアジアゾリル基およびチエニル基等が挙げられる。

また、二環式複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から 選ばれる1~3個の異項原子を含み飽和又は不飽和の5~6員環が2個縮合し てなる複素環基が挙げられ、具体的には例えばベンゾジオキソラニル基等が挙 げられる。)。

-----B' 群置換基(より好ましいB群置換基):------

より好ましいB群置換基として、以下のものが挙げられる:

5 低級アルキル基(メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など)、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、ピリミジニル基、 チアゾリル基およびチアジアゾリル基。

とりわけ好ましいB群置換基として、以下のものが挙げられる: R^2 がジ置換アミノ基である場合において、

10 低級アルキル基(メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など)、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基;および R²がモノ置換アミノ基である場合において、

ピリミジニル基、チアゾリル基およびチアジアゾリル基。

15 C群置換基として、以下のものが挙げられる:

低級アルキル基;ヒドロキシ低級アルキル基;低級アルカノイル基;低級シクロアルキルカルボニル基;低級アルコキシ基;低級アルコキシカルボニル基; 低級アルキルスルホニル基;ジ低級アルキル置換カルバモイル基;ジ低級アルキルアミノ置換低級アルカノイル基;および

20 置換もしくは非置換フェニル基、

置換もしくは非置換フェニルー〇一、

置換もしくは非置換フェニルーCOー、

置換もしくは非置換フェニル低級アルカノイル基、

置換もしくは非置換フェニル低級アルキル基、

25 置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基、

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基、

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-O-(ピリジルオキシ基等)、 置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-CO-(ピリジルカルボニル基等) および

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基置換アミノ基(ピリジルアミノ基等)

(置換フェニル基部分、又は置換単環式5~6員複素環基部分における置換基 5 はいずれも特に限定されないが、具体的には例えば

ハロゲン原子(C1、F、Br等)、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、 低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、および 低級アルコキシカルボニル基などが挙げられる。

また単環式5~6員複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原 10 子から選ばれる1~2個の異項原子を含む単環式5~6員複素環基が挙げられ、 具体的には

ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、

15 チアゾリル基、チアジアゾリル基およびチエニル基等が挙げられる。) 本発明の目的化合物 [I] において、Xが-N(R³)-又は-O-であるときのR²としては、置換されていてもよい環式基であるものが好適な例として挙げられる。

また、本発明の目的化合物 [I] において、Xが-CO-であるときの R^2 20 としては、式:

で表される(1)置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式 含窒素複素環基又は(2)置換されていてもよいアミノ基が好適な例として挙 げられる。

また、本発明の目的化合物[I]において、

25 [I] の構造中のシクロヘキシル環を基準平面とする2種類のシスートランス 異性体のうち、トランス型の異性体化合物は、より高いDPPIV阻害活性を 得られる点でより好ましい。すなわち、本発明の目的化合物[I]において、 下記部分構造:

を有する化合物又はその薬理的に許容しうる塩が好ましい。

特に基Xが-CO-である化合物においてかかるトランス体の優位性が顕著である。

本発明の化合物の一つの化合物群として、化合物[I]のうち、

R²が、(1) A群置換基から選択される同一又は異なる1~3個の置換基を 有していてもよい環式基であって該環式基部分が(i) 単環、二環もしくは三 環式炭化水素基 又は(ii) 単環、二環もしくは三環式複素環基である基、

10 又は

5

(2) B群置換基から選択される同一又は異なる1~2個の置換基を有するアミノ基である化合物が挙げられる。(化合物群1)

また、別の化合物群として、化合物 [I] または前記化合物群 1 のうち、 R^2 が、

- 15 (1)置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が以下の(i)~ (iv)から選択される基
 - (i) 炭素数3~7の単環式炭化水素基、
 - (ii) 炭素数9~11の二環式炭化水素基、
- (i i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~2個の異項原子 20 を含む単環式複素環基、および
 - (iv) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~3個の異項原子を含み5~7員環が2個縮合してなる二環式複素環基: または
 - (2) 置換されたアミノ基;

である化合物が挙げられる(化合物群2)。

- 25 また、前記化合物群 2 のうち、R ²が、
 - (1) 置換されていてもよい環式基環式基であって、該環式基部分が、 フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロプチル基、シクロ

プロピル基、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基、

- フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、 5 チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、 ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリ ジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テト ラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、パー ヒドロチアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、 10 インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリ ル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソラニル基、ベンゾチエニル基、ベ ンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、 ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、 キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロ 15 マニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環 式基から選択される基であるか:または
 - (2) 置換されたアミノ基である化合物が挙げられる。(化合物群3) また、化合物群3において、より好ましい化合物群として、 R^2 が、
- 20 (1) 置換されていてもよい環式基環式基であって、該環式基部分が、フェニル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか;または
 - (2) 置換されたアミノ基である化合物が挙げられる。(化合物群4)

また、化合物群4において、さらに好ましい化合物群として、R2が、

- (1) 置換されていてもよい環式基環式基であって、該環式基部分が、 ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモル ホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニ ル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれらの一部又 は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか:または
 - (2) 置換されたアミノ基である化合物が挙げられる。(化合物群 5) また、化合物 $\begin{bmatrix} I \end{bmatrix}$ のうち、別のより好ましい化合物群として、 R^2 が、
- (1) A' 群置換基から選択される同一または異なる1~3個の置換基を有し 10 ていてもよい環式基であって該環式基部分が、

ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか;または

15 (2) B' 群置換基から選択される同一又は異なる $1 \sim 2$ 個の置換基で置換されたアミノ基である化合物が挙げられる。(化合物群 6)

また、化合物 [I] あるいは前記各化合物群1、2、3、4、5又は6のうち、

Xが-N(R³)-又は-O-であるときのR²が置換されていてもよい環式基 20 である化合物群が挙げられる。(化合物群 7)

また、化合物 [I] あるいは前記各化合物群1、2、3、4、5又は6のうち、

Xが-CO-であるときのR²が式:

で表される(1) 置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式 25 含窒素複素環基又は(2) 置換されていてもよいアミノ基である化合物群が挙 げられる。(化合物群8)

また、化合物 [I] あるいは前記各化合物群1、2、3、4、5、6、7又

は8のうち、より好ましい化合物群として、

Xが-CO-又は-O-であり、Aが-CH。-である化合物群;

Xが-CO-又は-O-であり、Aが $-CH_2-$ であり、 R^1 が水素原子である化合物群:

Xが-CO-であり、Aが $-CH_2-$ であり、 R^1 が水素原子である化合物群; Xが-CO-であり、Aが $-CH_2-$ であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換されていてもよい環式基である化合物群;

Xが-CO-であり、Aが $-CH_2-$ であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換されたアミノ基である化合物群;

Xが-CO-又は-O-であり、Aが-S-であり、R 1 が水素原子である化合物群;

Xが-CO-であり、Aが-S-であり、R¹が水素原子である化合物群;

Xが-CO-であり、Aが-S-であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換さ

15 れていてもよい環式基である化合物群;

Xが-CO-であり、Aが-S-であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換されたアミノ基である化合物群;などが挙げられる。

さらにまた、前記の各化合物群において、より好ましい化合物群として、 下記部分構造:

-XIIIII- を有する化合物群が挙げられる。

20

また、化合物 [I] のうち、好ましい具体的な化合物として、以下のような 化合物が挙げられる;

- (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(5-ニトロ-2-ピリジルア ミノ) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン;
- 25 (S) 2 シアノ 1 〔トランス 4 (5 シアノ 2 ピリジルオ キシ)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン;
 - (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル)

シクロヘキシルアミノ) アセチルピロリジン;

- (S) -2-シアノ-1- (トランス-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシルアミノ) アセチルピロリジン:
- (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(5-プロモ-2-ピリミジニ 5 ルオキシ)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン:
 - (S) -2-シアノー1- [トランス-4-(5-ピリミジニルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン:
 - (S) -2-シアノー1- [トランス-4-(N-エチル-N-メトキシエチルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン;
- 10 (S) -2-シアノ-1-[トランス-4-(N-エチル-N-イソプロピルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン;
 - (S) $-2-\nu P / -1-(-1-\nu V 4-(-1-\nu V 4$
- (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-[(S) -2-メトキシメチル15 ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン;
 - (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(3-カルバモイルピペリジノカルボニル)シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン:
- (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(3-ニトロ-2-ピリジルア 20 ミノ)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン:
 - (S) -2-シアノ-1-[トランス-4-(4-アセチルピペラジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン;
 - (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(2-イソインドリニルカルボニル)シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン;
- 25 (S) -2-シアノ-1- [トランス-4- [4-(3-ピリジルカルボニル) ピペラジン-1-イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン:
 - (S) -2-シアノ-1- {トランス-4- [4-(3-テノイル) ピペラジン-1-イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン:

- ピペラジンー1ーイルカルボニル]シクロヘキシルアミノ アセチルピロリジ ン;
- $(S) 2 \nu 7 / 1 (-1) -$ 5 ホリノカルボニル)シクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン:
 - リニルカルポニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン:
 - (S) -2-シアノ-1-〔トランス-4-(ピペリジノカルボニル)シク ロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン:
- 10 (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(4-カルバモイルピペリジノ カルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン:
 - (S) -2-シアノー1- 「トランスー4- (1-ピロリジニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン:
- (S) 2 シアノ 1 〔トランス 4 (4 シクロプロピルカルボニ ルピペラジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリ 15 ジン:
 - (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(4-プロピオニルピペラジン -1-イルカルボニル)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン;
- $(S) 2 \nu 7 / 1 (h \nu 7) / 4 (1 (1 \mu 7) / \nu 7)$ 20 シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン:
 - (S) -2-971-1-[-522-4-(2,3-9)+-1]-1ロロ[3,4-b] ピリジン-2-イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン:
- (S) 2 シアノ 1 〔トランス 4 〔4 〔2 ピリミジニルオキ 25 シ)ピペリジノカルボニル〕シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン;
 - (S) 2 シアノ-1 {トランス-4-〔4-(5-ブロモー2ーピリ ミジニルオキシ) ピペリジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ} アセチルピ ロリジン:
 - (S) 2 シアノ-1- [トランス-4-(シス-3.5-ジメチル-4]

ーベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン:

- (S) -2-シアノ-1-[トランス-4-(4-シクロヘキシルカルボニルアミノピペリジノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン:
- 5 (S) -2-シアノ-1- {トランス-4- 〔4- (N-フェニルカルバモイル) ピペラジン-1-イルカルボニル〕シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン:
 - (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン;
- 10 (S) -2-シアノ-1- {トランス-4- [4-(2-チエニル) ピペリ ジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン;
 - (S) -2-シアノ-1-[トランス-4-(1, 1-ジオキソパーヒドロ-1, 4-チアジン-4-イルカルボニル)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン:

15

- (R) -4-シアノ-3-〔トランス-4-(5-二トロ-2-ピリジルア ミノ)シクロヘキシルアミノ〕アセチルチアゾリジン;
- (R) -4-シアノ-3-〔トランス-4-(5-シアノー2-ピリジルオ キシ)シクロヘキシルアミノ〕アセチルチアゾリジン;
- 20 (R) -4-シアノ-3-[トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル) シクロヘキシルアミノ]アセチルチアゾリジン;
 - (R) -4-シアノ-3-〔トランス-4-(2-イソインドリニルカルボニル)シクロヘキシルアミノ〕アセチルチアゾリジン;
- (R) -4-シアノ-3- [トランス-4-(モルホリノカルボニル)シク 25 ロヘキシルアミノ]アセチルチアゾリジン;および
 - (R) -4-シアノ-3- [トランス-4-(ピロリジニルカルボニル)シ クロヘキシルアミノ] アセチルチアゾリジン。

本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容しうる塩は、DPPIVの 酵素活性に対して優れた阻害作用を有する。特に、ヒトDPPIVに対して優

れた阻害作用を有する。また、種々のセリンプロテアーゼ(例えば、プラスミン、トロンビン、プロリルエンドペプチダーゼ、トリプシン、ジペプチジルペプチダーゼIIなど)の中でDPPIV(すなわち、IV型のジペプチジルペプチダーゼ)に対して高い選択性を示す。

5 また、本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容しうる塩は、そのD PPIV阻害作用を介して、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答 を改善する。

従って、本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容しうる塩は、DPPIVに関連する疾患(DPPIVにより介在される疾患)、すなわち、DPPIVの酵素活性を阻害することにより病態の改善が見込まれる疾患の予防又は治療薬として有用である。

かかる疾患としては、例えば、糖尿病(例えば、1型糖尿病、2型糖尿病等)、 過血糖(例えば、食後の過血糖等)、高インスリン血症、糖尿病合併症(例えば、腎障害、神経障害等)、肥満、過食、脂質代謝異常(例えば、高トリグリセリド血症等の高脂血症等)、自己免疫疾患(例えば、関節炎、慢性関節リウマチ等)、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群(AIDS)、移植臓器・組織の拒絶反応等が挙げられる。

本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容しうる塩は、とりわけ、糖尿病(特に2型糖尿病)の予防又は治療薬として有用である。

20 また本発明の化合物は、毒性も低く、医薬化合物として使用する場合、高い 安全性を有する。また、薬物動態的にも優れた特性〔バイオアベイラビリティー、 インビトロの代謝安定性(ヒト肝臓ホモジネート中での安定性)、P450阻 害作用、蛋白質との結合性など〕を示す。

本発明の化合物のDPPIV阻害作用およびそれに基づく薬効(抗血糖効果、 25 グルコース負荷に対するインスリン分泌応答改善効果など)は、既知方法もし くはそれらと同等の方法(WO98/19998年; WO00/34241; Holst ら、Diabetes、第47巻、第1663-1670頁、1998年; Augustynsら、Current Medicinal Chemistry、第6巻、第311-327頁、1999年; Meesterら、Immunol. Today、第20 巻、第367-375頁、1999年; Fleicherら、Immunol. Today、第15巻、第180-184 頁、1994年)により確認できる。

本発明の目的化合物 [I] は、遊離の形でも、薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。化合物 [I] の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、

5 酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩又はマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシル基等の置換基を有する場合には塩基との塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩)が挙げられる。

10 本発明の目的化合物 [I] 又はその塩は、その分子内塩や付加物、それらの 溶媒和物或いは水和物等をいずれも含むものである。

本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。例えば、本発明の化合物を、一般的な医薬において許容される結合剤、崩壊剤、増量剤、充填剤、滑沢剤などの賦活剤あるいは希釈剤とともに用い、通常の方法により、製剤化して用いることができる。

本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年令、体重、状態によっても異なるが、通常、1日当り約0.0 1~30mg/kg、とりわけ約0.1~30mg/kg程度とするのが好ましい。

本発明の目的化合物 [I] は、下記(A法)~(B法)により製造することができるが、これらに限定されるものではない。

(A法)

15

25 本発明の目的化合物 [I] は、一般式 [II]:

$$Z^1$$
-CH₂-CO-NA [II]

式中、Z¹は反応性残基を表し、Aは前記と同一意味を有する、で示される化合物と、一般式 [III]:

$$R^2-X$$
 NH_2 [III]

式中、R¹、R²及びXは前記と同一意味を有する、

5 で示される化合物又はその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容 しうる塩とすることにより製造することができる。

化合物 [III] の塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩等の無機酸又はアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩が使用できる。

Z¹の反応性残基としては、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ IO 基、アリールスルホニルオキシ基等の慣用の反応性残基を好適に用いることが できるが、とりわけハロゲン原子が好ましい。

化合物 [II] と化合物 [II] 又はその塩との反応は、脱酸剤の存在下 又は非存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアルコール、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、酢酸エチル、トルエン、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。

20 本反応は、0~120℃、とりわけ室温~80℃で好適に進行する。

脱酸剤としては、無機塩基(例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、等)又は有機塩基(例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Nーメチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)を好適に用いることができる。

(B法)

また、本発明の目的化合物[I]のうち、

一般式 [I-a]:

$$R^{21}$$
-CO-NH-CH₂-CO-NA [I-a]

5 式中、R²¹は、式:

N—で表される(1) 置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基、又は(2) 置換されていてもよいアミノ基を表し、R¹及びAは前記と同一意味を有する、

で示される化合物は、一般式 [IV]:

HOOC-
$$\mathbb{R}^1$$
 \mathbb{R}^4
 \mathbb{R}^4
 \mathbb{R}^4
 \mathbb{R}^1
 \mathbb{R}^1
 \mathbb{R}^1
 \mathbb{R}^1
 \mathbb{R}^1

10

式中、R⁴はアミノ基の保護基を表し、R¹及びAは前記と同一意味を有する、

で示される化合物又はその塩を、一般式 [V]:

$$R^{21} - H$$

15 で示される化合物又はその塩と反応させて、一般式 [VI]:

$$R^{21}-CO \xrightarrow{\qquad \qquad \qquad \qquad \qquad } R^{1}$$

$$N-CH_{2}-CO-N$$

$$R^{4}$$

$$CN$$

$$[VI]$$

式中、 R^1 、 R^4 、 R^{21} 及びAは前記と同一意味を有する、 で示される化合物又はその塩を得、さらに生成物のアミノ基保護基(R^4)を 除去し、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることにより製造する ことができる。

化合物「IV]~「VI]の塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸 又はアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩が使用できる。

R⁴のアミノ基の保護基としては、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオ 5 キシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、9-フルオ レニルメチルオキシカルボニル基等の慣用のアミノ基保護基をいずれも好適に 使用できる。

化合物「IV]又はその塩と化合物「V]又はその塩との反応は、縮合剤の 存在下又は非存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。 10

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えばアセト ニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアル コール、アセトン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、エーテル、 ジオキサン、酢酸エチル、トルエン、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロ ホルム又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。

本反応は、0~120℃、とりわけ室温~80℃で好適に進行する。

. 15

20

25

縮合剤としては、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'ーテトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、DCC(ジシクロヘ キシルカルボジイミド)、EDC(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプ ロピル)カルボジイミド)、クロロギ酸エステル類(例えば、クロロギ酸エチ ル、クロロギ酸イソブチル)、カルボニルジイミダゾール等を好適に用いるこ とができる。

また反応を促進させるために、塩基(炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、 トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピル エチルアミン、1、8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセー7-エン等) や、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1ーヒドロキシスクシンイミドなどの 添加剤を上記縮合剤に添加することもできる。

引き続き行われる化合物〔VI〕のアミノ基保護基(R⁴)の除去は、常法 により実施できるが、例えば、適当な溶媒中又は無溶媒で酸処理、塩基処理又

は接触還元により実施することができる。

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアルコール、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、エーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。

本反応は、-78~80℃、とりわけ0℃~室温で好適に進行する。

酸としては、塩酸、硫酸などの無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、pートルエンスルホン酸などの有機酸を好適に用いることができる。

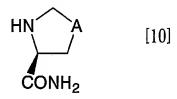
10 塩基としては、無機塩基(例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属等)又は有機塩基(例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、モルホリン、

15 N-メチルモルホリン、ピリジン、ピペリジン、ジメチルアニリン、ジメチル アミノピリジン等) 等を好適に用いることができる。

接触還元反応は、水素雰囲気下中で、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を好適に用いることにより実施できる。

本発明の原料化合物 [II] は、例えば、国際公開特許WO98/1999 8、WO00/34241、後記参考例(参考例1または2)などに記載の方法に準じて製造することができる。

例えば、化合物 [I I] は、一般式 [10]:



式中、Aは前記と同一意味を有する、

25 で示される化合物と、一般式 [11]:

$$Z^{2}-CH_{2}CO-Z^{3}$$

[11]

式中、 Z^2 及び Z^3 は同一でも又は異なっていてもよい反応性残基を表す、

で示される化合物とを脱酸剤(例えば、トリエチルアミン等)の存在下、反応 させ、一般式 [12]:

$$Z^2$$
-CH₂-CO-N A [12]

5

25

式中、Z²及びAは前記と同一意味を有する、

で示される化合物を得、さらに生成物を常法により脱水剤(例えば、オキシ塩 化リン、トリフルオロ酢酸無水物等)で処理することにより、得ることができ る。

10 Z²又はZ³の反応性残基としては、前記Z¹と同様な慣用の反応性残基を好 適に用いることができる。

原料化合物 [III] は、具体的には、例えば、後記参考例(参考例3~14)に記載の方法と同様にして製造することができる。

例えば、Xが-N(R³)-又は-O-である化合物[III]は、一般式 15 [13]:

$$V^1$$
 NH_2 [13]

式中、 V^1 は-NH(R^3) - またはヒドロキシ基を表し、 R^1 及び R^3 は前記と同一意味を有する、

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [14]

$$R^2 - Z^4$$
 [14]

式中、Z⁴は反応性残基を表し、R²は前記と同一意味を有する、で示される化合物とを、脱酸剤(例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等)の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。

アミノ基の保護基としては、前記R⁴と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

2⁴の反応性残基としては、前記 2¹と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

5 例えば、Xが-CO-であり、R²が式:

$$N-$$

で表わされる基である化合物 [III]は、一般式 [15]:

$$V^2$$
 NH_2 [15]

式中、 V^2 は-COOHを表し、 R^1 は前記と同一意味を有する、 で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [16]:

10

$$R^{22}-H$$

[16]

式中、R22は、式:

N-で表わされる(1) 置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基、又は(2) 置換されていてもよいアミノ基を表わし、水素原子とともに環状又は鎖状のアミンを形成する、

15 で示される化合物又はその塩とを、縮合剤(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等)の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。

あるいは、Xが一CO-である化合物 [ІІІ] は、一般式 [17]:

$$Z^5$$
-OC- NH_2 [17]

20 式中、 Z^5 は反応性残基を表し、 R^1 は前記と同一意味を有する、で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [18]:

$$R^2 - S n (R^5)_3$$

[18]

式中、R⁵は低級アルキル基を表し、R²は前記と同一意味を有する、

で示される化合物とをパラジウム触媒(例えば、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなど)の存在下に反応させることにより得ることができる。

アミノ基の保護基としては、前記R⁴と同様な慣用の保護基をいずれも好適 5 に用いることができる。また、Z⁵の反応性残基としては、前記Z¹と同様な慣 用の反応性残基を好適に用いることができる。

あるいはまた、Xが-N(R³)-である化合物 [III]は、-般式 [1 9]:

$$O = \begin{array}{c} R^1 \\ NH_2 \end{array} \qquad [19]$$

10 式中、R¹は前記と同一意味を有する、

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [20]:

$$R^2 - V^3$$
 [20]

式中、V³は-N(R³) Hを表し、R²は前記と同一意味を有する、で示される化合物とを、還元剤(トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなど)の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。

アミノ基の保護基としては、前記R⁴と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

原料化合物 [10] ~ [20] は、既知方法または後記参考例に記載の方法 20 と同様にして製造できる。

シクロヘキサン環を基準平面とするトランス体の原料化合物 [III] を得る場合、各々、トランス体の原料シクロヘキサン化合物 (化合物 [13]、 [15]、 [17] など)を用いればよい。

また、原料化合物 [IV] は、例えば、下図のように、後記実施例(実施例 3-1(1)~(3)項)の記載の方法と同様にするかまたはこれに準じ、製造することができる。(図中、Z⁶は、反応性残基を表し、R⁴はアミノ基保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

Z⁶の反応性残基としては、前記Z¹と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

$$H_3$$
C O H_2 C OH H_2 C OH H_2 C H_2 C H_2 C H_3 C H_4 C H_2 C H_4 C H_5 C

5 上記のようにして製造される本発明の化合物 [I] もしくはその原料化合物 は、遊離のままあるいはその塩として単離され、精製される。塩は、通常用い られる造塩処理に付すことにより製造できる。

単離精製は、抽出、濃縮、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィーなど通常の化学的操作を適用して実施できる。

10 なお、本発明化合物には、ラセミ体、光学活性体、ジアステレオマーなどの 光学異性体が単独であるいは混合物として存在し得る。立体化学的に純粋な異 性体は、立体化学的に純粋な原料化合物を用いるか、又は一般的なラセミ分割 法にて光学異性体を分離することにより、導くことができる。また、ジアステ レオマーの混合物は、常法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィーなど により分離できる。

実施例

以下、実施例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は 本発明を制限するものではない。

20 実施例 1 a - 1

(S)-1-プロモアセチル-2-シアノピロリジン(後記参考例 1) 100 mgと N- (5-ニトロ-2-ピリジル)-t rans-1, 4-シクロヘキサンジアミン(後記参考例 3

WO 02/30891 PCT/JP01/08803

-1) 327 mgのアセトニトリル-メタノール溶液を、室温で15時間撹拌した。 反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー(溶媒:0-10%メタノールークロロホルム)で精製し油状物を得た。それを酢酸エチル0.5 ml-クロロホルム0.5 mlに溶解し、2N 塩酸-エーテル1.0 ml、次いでエーテル2 mlを加え、析出した沈殿を濾取し、エーテル洗浄して、(S) -2 ーシアノー1ー [trans-4-(5-ニトロ-2-ピリジルアミノ)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン・2塩酸塩(表1aの実施例1a-1)を得た。

10 実施例1a-2~1d-152

15

(S)-1-プロモアセチル-2-シアノピロリジンと対応原料化合物を用い、前記実施例<math>1a-1と同様に処理して、後記表 $1a\sim1$ d(実施例 $1a-2\sim1a-89$ 、 $1b-1\sim1b-71$ 、 $1c-1\sim1c-52$ 、 $1d-1\sim152$)の化合物を得た。なお、対応原料化合物は、後記参考例と同様の方法、既知方法、もしくはそれらを組合せた方法により得た。

但し、実施例 1 d - 7 7 の化合物は、trans-4-(1-ピペラジニルカルボニル) シクロヘキシルアミンを原料として用いることにより得られた。

また、実施例1 c - 39の化合物(すなわち、(S) $-2 - \nu P J - 1 - \{trans-4-\{(N-カルボキシメチル-N-メチルアミノ)カルボニル】シクロ へキシルアミノ}アセチルピロリジン・塩酸塩)は、実施例<math>1 c - 38$ の化合物(すなわち、(S) $-2 - \nu P J - 1 - \{trans-4-\{(N-tert-ブトキシカルボニルメチル-N-メチルアミノ)カルボニル】シクロヘキシルアミノ}アセチルピロリジン)をトリフルオロ酢酸で処理した後、塩酸で処理することにより得られた。$

シリルヨージドで処理して得られた。

実施例2-1~2-2

20

25

(1) $4-\text{tert}-\vec{\text{y}}$ トキシカルボニルアミノー4-yチルシクロヘキサノン (参考例 6-1 (3) 項の化合物) $600\,\mathrm{ng}$ 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム783 ng 、3 -シアノアニリン343 ng 、酢酸159 ng 、およびジクロロエタン $6\,\mathrm{nl}$ の混合物を室温で16時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(4:1)→ (1:1))で精製することにより、Nー $\mathrm{tert}-\vec{\text{y}}$ トキシカルボコルー1 - メチルー c - 4 - (3 - シアノーフェニルアミノ)- r - 1 - 2 -

(2)前記(1)で得られたN-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-c
 15 -4-(3-シアノ-フェニルアミノ)-r-1-シクロヘキシルアミン243mg
 を4N塩酸/ジオキサン2mlおよびエタノール2mlの混合液中、室温で15時間攪拌した。

反応液を濃縮後、残渣に(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジン320mg、トリエチルアミン0.6ml、アセトニトリル3.5ml、メタノール1mlを加え、室温で15時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルムーメタノール(50:1))で精製することにより得られた化合物154mgを塩酸処理して、(S)-2-シアノー1ー〔1-メチルーc-4-(3-シアノーフェニルアミノ)-r-1-シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン・2塩酸塩(表2:実施例2-1)を得た。

(3) 前記(1) で得られたN-tert-プトキシカルボニル-1-メチル-t-4-(3-シアノーフェニルアミノ) -r-1-シクロへキシルアミンを用い、(2) と同様に処理することにより、(S) -2-シアノ-1-〔1-メ

チルー $c-4-(3-\nu r)$ - アレーフェニルアミノ) $-r-1-\nu \rho$ ロヘキシルアミノ〕 アセチルピロリジン・2 塩酸塩(表 2 の実施例 2-2) を得た。 実施例 $2-3\sim 2-8$

対応原料化合物を用い、実施例 $2-1\sim2-2$ と同様に処理して、表2に記載した実施例 $2-3\sim2-8$ の化合物を得た。

実施例3-1

$$H_3$$
C O H_2 C O H_2 C H_3 C H_3 C H_3 C H_4 C $H_$

- (1) trans-4-エトキシカルボニルシクロヘキシルアミン・塩酸塩5.0gを水に溶解し、炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後にクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣とpートルエンスルホン酸一水和物5.1g、及びアリルアルコール50mlの混合物を48時間加熱還流した。反応液を濃縮後、クロロホルムにて希釈した。クロロホルム溶液を炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール-アンモニア水(500:10:1))で精製して、trans-4-(2-プロペニルオキシカルボニル)シクロヘキシルアミン3.29gを得た。
- (2)前記(1)で得られた化合物507mg、(S)-1-ブロモアセチルー
 2ーシアノピロリジン400mg、N,N-ジイソプロピルエチルアミン714mg、及びアセトニトリル4mlの混合物を50℃で12時間撹拌した。室温まで冷却後、反応液にN.N-ジイソプロピルエチルアミン476mg、次いで、ジ

-tert-ブチルジカルボナート803mgのアセトニトリル溶液4m1を加え、 室温で3時間撹拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルにて希釈した。酢酸エチル溶液を10%-クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール-(100:1))で精製することにより、(S)-2-シアノ-1-[N-tert-プトキシカルボニル-trans-4-(2-プロペニルオキシカルボニル)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン658mgを得た。

- (3)前記(2)で得られた化合物600mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム165mg、ギ酸アンモニウム271mg、及びジオキサン6mlの混合物を50℃で1時間撹拌した。冷却後、反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(50:1))で精製することにより、(S)-2-シアノ-1-(N-tert-ブトキシカルボニルーtrans-4-カルボキシシクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン394mgを得た。
- (4)前記(3)で得られた化合物150mg、2-アミノメチルピリジン64mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド1 14mg、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール80mg、のN、N-ジメチルホルムアミド2ml溶液を室温で24時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をアセトニトリル3mlに溶解し、氷冷下トリメチルシリルヨージド118mgのアセトニトリル25 溶液1mlを滴下し、室温にて30分撹拌した。反応混合物にメタノール及び水を加えてしばらく攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水で中和後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジオールクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム)で精製することにより、油状物質を得た。

10

これを酢酸エチル1m1に溶解し、1N塩酸 - エーテル0.5m1、次いでエーテル2m1を加え、析出した沈殿をエーテル洗浄して、(S)-2-シアノー1-[trans-4-(2-ピリジルメチルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン・<math>2塩酸塩(表3の実施例3-1)106mgを得た。

実施例3-2~3-12

(S) -2-シアノ-1-(N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-カルボキシシクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン(前記実施例<math>3-1の(3)項の化合物)および対応原料化合物を用い、実施例3-1の(4)項と同様に処理して、表3の実施例 $3-2\sim3-1$ 2の化合物を得た。

実施例4-1~4-32

(R) -3-クロロアセチル-4-シアノチアゾリジン(後記参考例2の化合物) 100 mg とN-(5-ニトロ-2-ピリジル)-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン372 mgのアセドニトリル2 ml-メタノール1 ml溶液を、室温で、15時間撹拌した。反応混合

- 15 物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー(溶媒: 0-5%メタノールークロロホルム)で精製することにより油状物を得た。これを酢酸エチル0.5 ml-クロロホルム0.5 mlに溶解し、2N 塩酸-エーテル1.0 ml、次いでエーテル2 mlを加え、析出した沈殿を濾取し、エーテル洗浄することに
- 20 より、(R) 4-シアノ-3-〔trans-4-(5-ニトロー2-ピリジル アミノ)シクロヘキシルアミノ〕アセチルチアゾリジン・2塩酸塩(表4の実 施例4-1)173 mgを得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして表4の実施例4-2~4-32の化合物を得た。

25 参考例1

文献(W098/19998) 記載の方法に従い、L-プロリンアミド(市販品) および ブロモアセチルブロマイドを反応させたのち脱水反応させることにより、(S) - 1 - プロモアセチル-2-シアノピロリジンを得た。

参考例2

文献(Ashworthら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、第6巻、第2745-2748頁、1996年)記載の方法に従い、L-チオプロリンアミド塩酸塩を合成した。得られたL-チオプロリンアミド塩酸塩5.00gとトリエチルアミン8.67mlのジクロロメタン150ml溶液に氷冷下クロロアセチルクロリド2.36mlを加え、同温で1時間撹拌した。反応液にピリジン4.8ml及びトリフルオロ酢酸無水物8.4mlのジクロロメタン溶液を加え、更に室温で1時間攪拌した。反応液を10% HCl水溶液及び水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した後、残渣をエーテルより結晶化することにより、(R)-3-クロロアセチル-4-シアノチアゾリジン4.82gを黄褐色結晶として得た。

10 参考例3-1~3-40

15

5-ニトロ-2-クロロピリジン (2. 50 g) 及びtrans - 1, 4-シクロヘキサンジアミン (5. 40 g) のエタノール (15ml) -テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を室温で5日間撹拌した。沈殿を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (20:4:1))で精製し、酢酸エチルより結晶化して、N-(5-ニトロ-2-ピリジル) - trans - 1, 4-シクロヘキサンジアミン (表 5 の参考例 3-1) を得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様に処理して、表5の参考例3-2~3-40の化合物を得た。

参考例3-41~3-44

4-ニトロフルオロベンゼン(1.69g)及びtrans-1,4-シクロヘキサンジアミン(4.1g)のN,N-ジメチルアセトアミド(30ml)溶液を144℃で3日間攪拌した。冷却後、反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルムーメタノールーアンモニア(90:10:1))で精製し、溶媒を留去して、trans-N-(4-ニトロフェニル)-1,4-シクロヘキサンジアミン(表5の参考例3-41)(2.31g)を得た。

また、対応原料化合物を用い、同様にして、表5の参考例 $3-42\sim3-4$ 4の化合物を得た。

参考例3-45~3-47

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1, 4-シクロヘキサンジアミン1.23g、2-クロロ-3-ニトロピリジン 1-オキシド1.0g及びジメチルアミノピリジン700mgのエタノール25mL溶液をアルゴン雰囲気下、2時間加熱還流した。

冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解して水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(30:1))で精製し、赤色粉末を得た。得られた化合物をトリフルオロ酢酸5mLに溶解し室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:アンモニア水飽和クロロホルム-メタノール(10:1))で精製し、N-(3-ニトロピリジン-1-オキシド-2-イル)-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン(表5の参考例3-45)110mgを得た。

15 また、対応原料化合物を用い、同様に処理することにより、表 5 の参考例 3 - 4 6 ~ 3 - 4 7 の化合物を得た。

参考例3-48~3-49

N-tertープトキシカルボニルーtrans-4-〔(6-クロロ-3-ピリダジニル)アミノ〕シクロヘキシルアミン(参考例3-46)168 mgとトリエチルアミン0.5 mlをエタノール5 mlとテトラヒドロフラン4 mlの混合溶媒に溶解した。10%パラジウム炭素50 mgを加え、常圧の水素雰囲気下、室温で1日間攪拌した。触媒をろ去後、溶媒を留去し、残渣をトリフルオロ酢酸2 ml中で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、trans-4-(ピリダジン-3-イルアミノ)シクロヘキシルアミン(表5の参考例3-48)61 mgを得た。

また、対応原料化合物(参考例3-47)を同様に処理することにより、表5の参考例3-49の化合物を得た。

参考例3-50~3-58

参考例 9-5 0 または参考例 9-5 5 と同様にして、表 5 の参考例 3-5 0 $\sim 3-5$ 8 の化合物を得た。

参考例3-59

4-クロロ-2-フェニル-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステルと

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1, 4-シクロヘキサンジアミンを、参考例3
-49と同様にして、ジメチルアミノピリジン存在下、エタノール中にて反応させることにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(5-エトキシカルボニル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)シクロヘキシルアミンを得た。

この化合物を、参考例 9-56の(1)及び(2)項と同様に処理すること により、trans-4-(5-モルホリノカルボニル-2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ)シクロヘキシルアミン(表 <math>5の参考例 3-59)を得た。

参考例4

25

- - (2)前記(1)で得られた化合物1.0 gのジクロロメタン10 ml溶液にトリエチルアミン1.8 mlを加え、更にメタンスルホニルクロライド0.65 mlを氷冷下加えた後、1時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣のジメチルホルムアミド10 ml溶液にアジ化ナトリウム1.37 gを加え、50℃で3日間撹拌した。冷却後、反応混合物に飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチルーへキサン(1:5))で精製する

ことにより、cis-4-アジド-N-(5-ニトロ-2-ピリジル) シクロヘキシルアミン758 mgを得た。

(3) 前記 (2) で得られた化合物640 mgとトリフェニルホスフィン704 mgの テトラヒドロフラン10 ml-水1 ml溶液を室温で2日間撹拌した。反応混合物を 濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸 エチル-メタノール(10:1))で精製することにより、N-(5----2) ーピリジル)-cis-1,4-シクロヘキサンジアミン(表 <math>5 の参考例 4 の化 合物)531 mgを得た。

参考例5-1~5-6

- 10 (1) trans-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシル メタンスルホナート60.0 g、アジ化ナトリウム20.1 gをジメチルホルムアミド600 mLに懸濁し、90℃で6時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、cis-4-アジド-N-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシルアミン47.9 gを得た。
- (2)前記(1)で得られた化合物500 mg、パラジウム-炭素(湿式)100 mg をテトラヒドロフラン8 mLに懸濁し、水素雰囲気下、室温で1.5時間激しく撹拌した。途中、系内の水素を2回置換した。不溶物を濾過により除去し、濾液を減圧濃縮した。残査をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-20 メタノール(20:1)のちクロロホルム-メタノールーアンモニア水(100:10:1))で精製することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-cis-1,4-シクロヘキサンジアミン395 mgを得た。

また、対応原料化合物を用い、同様にして、表5の参考例 $5-2\sim5-6$ の化合物を得た。

5 参考例6-1

(1) 文献(JP83-118577) 記載の方法に従って、1,4-ジオキサスピロ〔4.5〕 デカン-8-カルボン酸メチルをLDA(リチウムジイソプロピルアミド) 存
 10 在下、メチルヨージドと反応させ、8-メチル-1,4-ジオキサスピロ〔4.5〕 デカン-8-カルボン酸メチル(上記図の化合物(1))を得た。

(原料化合物は、Rosemmundらの文献(Chem. Ber., 1975年, 第108巻, 1871-1895頁) およびBlackらの文献(Synthesis, 1981年, 第829頁) 記載の方法に従って合成したものを用いた。)

15 (.2) 前記(1) で得られた化合物 3.80 g, 水酸化ナトリウム3.55 g, メタノール16 LL, および水25 LLの混合物を2時間加熱環流した。反応液を氷冷し、2規定塩酸と10%クエン酸水溶液でpH 5 とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、8 - メチル-1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-

25

カルボン酸(上記図の化合物 (2)) 3.46 gを得た。

- (3)前記(2)で得られた化合物 16.19 g, ジフェニルホスホリルアジド24.51 g. トリエチルアミン9.00 g. およびトルエン160 Lの混合物を2.5時間加熱還 流した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩 5 水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた化 合物のジメチルアセトアミド100 mL溶液にtert-ブトキシカリウム9.55 gを氷 冷下徐々に加え、室温で1時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶 を濾取、水洗、乾燥した。得られた化合物のテトラヒドロフラン100 mL溶液に p-トルエンスルホン酸水和物30.87 gの水溶液100 mLを加え、室温で16時間撹 拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽 出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減 圧留去して、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサ ノン(上記図の化合物(3))10.41 gを得た。
- (4) 前記(3) で得られた化合物 10.41 g. トリアセトキシ水素化ホウ素ナ 15 トリウム 11.01 g, ベンジルアミン5.10 LL. および塩化メチレン150 mLの混 合物を室温で16時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸 エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウ ムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた化合物のメタノール15 mL溶液にp-トルエンスルホン酸水和物3.32 g, 次いでエーテル160 mLを加えた。析出物を 20 **濾取、エーテル洗浄、乾燥し、N-ベンジル-t-4-tert-ブトキシカルボ** ニルアミノー4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミン・p-トルエンスルホ ン酸塩(上記図の化合物(4))7.49 gを得た。
 - (5) 前記(4) で得られた化合物16.63 g, 10%パラジウム炭素5.0 g, およ びメタノール400 ��の混合物を水素雰囲気下(1気圧)にて24時間撹拌した。10% パラジウム炭素を濾去し、濾液を濃縮した。得られた残渣を10%水酸化ナトリ ウム水溶液50 ��とエーテル300 ��の混合物に溶解し、エーテル層を水および 飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシル アミン(上記図の化合物 (5)) 6.87 gを得た。

WO 02/30891

- (6)前記(4)の工程の濾液を、水酸化ナトリウム水溶液で処理し、クロロホルム抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(30:1→3:1))に供することにより、
- N-ベンジル- c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミンを得た。ついでこれを上記(5)項と同様に処理して、c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミン(上記図の化合物(6))を得た。

参考例6-2

- 参考例 6-1 の(1)項の工程においてメチルヨージドに代えてベンジルオキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例 6-1 の(1)~(5)または(6)と同様にして、t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシルメチル-r-1-シクロヘキシルアミンまたは<math> c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシルメチル-r-1-シクロヘキシルアミンを得た。
- 15 また、参考例6-1の(1)の工程においてメチルヨージドに代えてメトキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例6-1の(1)~(5)項または(6)項と同様にして、t-4-tert-プトキシカルボニルアミノ-<math>4-メトキシメチルーr-1-シクロヘキシルアミン又はc-4-tert-プトキシカルボニルアミノーを得た。
- 20 参考例7-1~7-18

t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロへキシルアミン(前記参考例6-1の(5)項で得られた化合物) 1.70 g, 2-クロロピリミジン2.04 g, ジイソプロピルエチルアミン3.24 mL, および2-プロパノール13 mLの混合物を12時間加熱還流した。冷却後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル-ヘキサン(30:70-50:50))で精製した。得られた化合物をジオキサン4 mLに溶解し、4N塩酸-ジオキサン10 mLを加えて8時間撹拌した。反応液をエーテルで希釈し、析出結晶を濾取、エーテル洗浄した。

得られた結晶を水に溶解し、炭酸カリウムで飽和させた後クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、1-メチルーt-4-(2-ピリミジニルアミノ)-r-1-シクロヘキシルアミン(表 5の参考例 7-1) 587 mgを得た。

5 また、対応原料化合物を用い、同様にして表5の参考例7-2~7-5の化 合物を得た。

また、c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミン(前記参考例6-1の(6)項で得られた化合物)および対応原料化合物を用い、同様にして、表5の参考例 $7-6\sim7-9$ の化合物を得た。

また、t-又はc-4-tert-ブトキシカルボニルアミノー4-ヒドロキシルメチル-r-1-シクロヘキシルアミン(参考例6-2)と、対応原料化合物とを用い、同様にして、表5の7-10~7-18の化合物を得た。参考例7-19~7-23

- 15 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサノン(参考例6-1の化合物(3))と、対応原料化合物(アミン化合物)を、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下に、室温で16時間攪拌して反応させた後、酸処理を行って保護基(t-ブトキシカルボニル基)を除去することにより、表5の参考例7-19~7-23の化合物を得た。
- 20 参考例8-1~8-4
- (1) 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノン16.93 gとN-メチルベンジルアミン10.55 mlの塩化メチレン160 ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム19.08 gを氷冷化で加え、室温で14時間撹拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をヘキサンに懸濁し、濾取した。この母液を濃縮し、残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(97:3-83:17))で精製し、さらに残渣をヘキサンに懸濁して濾取することで、先に濾取したものと合わせて、N'-ベンジル-N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチ

ルーtrans-1,4-シクロヘキサンジアミン13.55 gを得た。

この化合物13.53 gと水酸化パラジウム-炭素2.00 gのメタノール中の懸濁液 を常圧、室温で5時間かけて接触水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃 縮することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-trans-1,4-シクロへキサンジアミン9.93 gを得た。

(2) 前記(1) 項で得られた化合物および対応原料化合物(塩化物)を用い、 参考例7-1と同様、2-プロパノール中、ジイソプロピルエチルアミンの存 在下12時間加熱還流して反応させ、得られた化合物を塩酸で酸処理し炭酸カ リウムで中和することにより、表5の参考例 $8-1\sim8-4$ の化合物を得た。

10 参考例9-1~9-45

trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノール 10.0gと2-クロロ-5-ニトロピリジン 7.35gのテトラヒドロフラン150mL溶液に60%水素化ナトリウム 2.04gを徐々に加え、さらにジメチルスルホキシド30mLを加えた後、室温で1日攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルムのみからクロロホルム-酢酸エチル(20:1))に供し、更に得られた粉末結晶を酢酸エチル-ヘキサン混合溶液に懸濁し、濾取することで、trans-1-tert-ブトキシカルボニルアミノー4-(5-ニトロ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキサン12.20gを得た。この化合物800mgのエタノール10ml懸濁液に2N塩酸-ジオキサン2ml溶液を加え、室温で18時間撹拌した。析出物を濾取し、trans-4-(5-ニトロ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキシルアミン・塩酸塩(表6の参考例9-1)568mgを得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表 6 の参考例 $9-2\sim9$ 25 -45 の化合物を得た。

参考例9-46~9-47

trans-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩1.00gのテトラヒドロフラン10 ml 懸濁液に60%水素化ナトリウムを加え、1時間加熱還流した。室温まで冷却した後、ゆっくりと2-クロロピリミジンを加え、室温で6時間撹拌した。反応混 合物を氷冷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル-ヘキサン(1:4)からクロロホルムのみ)で精製することにより、trans-4-(2-ピリミジニルオキシ)シクロヘキシルアミン(表6の参考例9-46)788 mgを得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして表6の参考例9-47の化合物を得た。

参考例9-48

参考例9-1と同様にして、trans-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ -4-(3-ニトロ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキサンを得た。ついで、 この化合物3.35 gのエタノール30 ml懸濁液を50℃で撹拌し、パラジウム-炭素 (乾式)155mg、更にヒドラジン1水和物1.6 mlを加える。反応混合物を10分 間撹拌した後、残りのパラジウム-炭素185mgを追加し、40分間加熱還流した。 反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物を濾過により除き、濾液を減圧濃縮 した。得られた残渣をエタノールー水(1:1)により結晶化し、結晶を濾取 することで、trans-1-tert-ブトキシカルボニルアミノー4-(3-アミ ノー2-ピリジルオキシ)シクロヘキサン2.58 gを得た。

ついで、この化合物のエタノール溶液に塩酸ージオキサンを添加して酸処理 し、trans-4-(3-P > 1-2-U + 1) シクロヘキシルアミン・

20 塩酸塩 (表6の参考例9-48) を得た。

参考例9-49

25

trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノールおよび対応 原料化合物を用い、参考例 <math>9-1 と同様に処理することにより、trans-4-(5-エトキシカルボニル-2-メチルチオピリミジン-4-イルオキシ)シクロヘキシルアミン・塩酸塩を得た。

、塩酸塩化合物を水溶液とし、炭酸カリウムで処理し、クロロホルムで抽出することにより、そのフリー体(表6の参考例9-49)を得た。

参考例9-50~9-54

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(5-エトキシカルボニル-2-メチルチ

10

20

この化合物を、塩酸-ジオキサンで処理して脱保護した後、炭酸カリウムで中和し、trans-4-〔5-エトキシカルボニル-2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ〕シクロヘキシルアミン(表6の参考例9-50)を得た。

また、前記と同様にして、表6の参考例9-51~9-54の化合物を得た。 15 参考例9-55~9-57

- (1) N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-〔5-エトキシカルボニル-2-〔ジメチルアミノ〕ピリミジン-4-イルオキシ〕シクロヘキシルアミン〔参考例9-50における脱保護処理前の化合物〕 2.675 gをエタノール15 吐に溶解し、3N-水酸化ナトリウム水溶液3.27 吐を室温で加え、終夜攪拌した。反応液を水で希釈後、クエン酸を液性が中性となるまで加えた。析出した結晶を濾取し、水で洗い減圧下乾燥して、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-〔5-カルボキシ-2-〔ジメチルアミノ〕ピリミジン-4-イルオキシ〕シクロヘキシルアミン2.015 gを得た。
- (2)前記(1)で得られた化合物を原料として用い、参考例11-1と同様 25 にして原料アミン化合物と反応させた。得られた化合物(塩酸塩)を水溶液と し、炭酸カリウムで処理し、クロロホルムで抽出することにより、フリー体を 得た。

かくして、表6の参考例9-55~9-57の化合物を得た。 参考例9-58~9-64

- (1)塩化オキザリル 0.526 mlの塩化メチレン 10 ml溶液にDMSO 0.494 mlをアルゴンガス雰囲気下に-78℃でゆっくりと滴下した。滴下終了から15分後にtrans-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサノールの塩化メチレン懸濁液30 mlを滴下し、更に30分後にトリエチルアミン2.52 mlを加え、-78 ℃で30分、0 ℃で15分撹拌した。反応液に重曹水を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をヘキサン-イソプロピルエーテル混合溶媒に懸濁し、濾取することで 4ー(tertーブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノン0.903 gを得た。
- (2)前記(1)で得られた化合物33.05 gのトルエン350 ml溶液に1.0 Mジイソブチルアルミニウムヒドリドトルエン溶液313 mlを-78 ℃にて滴下し、同温で4時間撹拌した。過剰の試薬を、メタノール33mlを滴下して分解した後、水100mlを加え1時間撹拌し、析出する不溶物を濾過して除いた。濾液の有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をクロロホルム-イソプロピルエーテル混合溶媒に加熱下懸濁し、不溶物を濾過して除いた。濾液を濃縮後同様な操作をイソプロピルエーテルで行った。得られた濾液を濃縮し残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチルヘキサン(1:2-1:1))で精製し、さらに得られた無色結晶をヘキサン-イソプロピルエーテル混合溶媒に加熱懸濁し、0 ℃で濾過してcis-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサノール6.95 gを得た。
- 20 (3) 前記で得られたcis-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサノールおよび対応原料化合物を用い、参考例 9-1 と同様にして、表 6 の参考例 9-1 と $8\sim9-6$ 4 の化合物を得た。

参考例10-1

(1)4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサノン 9.13g、水素化ホウ素ナトリウム 3.05g およびイソプロピルアルコール 100mL の混合物を室温で1時間撹拌した。反応液を氷冷下、飽和塩化アンモニウム水 溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、 t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキサノー

ル及びc-4-tert-プトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキサノールの混合物 9.20g を得た。

- (2)前記(1)で得られた化合物 9.20g、p-メトキシ安息香酸クロリド 8.26g、ジメチルアミノピリジン 5.93g および塩化メチレン 100元 の混合物を 20時間加熱還流した。冷却後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10% クエン酸水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をn-ヘキサンから結晶化し、c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノー4-メチル-O-(4-メトキシフェニルカルボニル)-r-1-シクロヘキサノール(cis体化合物)0.68g を得た。
- 10 また、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶媒:酢酸エチル/n-ヘキサン (1/10)] で精製し、前記化合物 (cis体化合物) と t-4-tertープトキシカルボニルアミノー4-メチル-O- (4-メトキシフェニルカルボニル) r-1-シクロヘキサノール (trans体化合物) の混合物 (1:5) 3.50g を得た。
- 15 (3)前記(2)で得られたcis体化合物10.68g, 水酸化ナトリウム 6.10g, メタノール 150mL および水 120mLの混合物を外温 75℃で1時間加熱した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、c-4-tert-ブトキシカルボニルア
- 20 ミノー4ーメチルーr-1ーシクロヘキサノール 6.61g を得た。
 - (4) 前記(2) で得られたcis体とtrans体の混合物(1:5) 3.50g を用い、前記(3) と同様に処理することにより、t-4-tert-プトキシカルボニルアミノー4-メチルーr-1-シクロヘキサノール1.77g を得た。 参考例 $10-2\sim10-8$
- 25 t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノー4-メチルーr-1-シクロヘキサノール(参考例10-1(4))および対応原料化合物を用い、参考例9-1と同様にして、表6の参考例 $10-2\sim10-3$ の化合物を得た。また、c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノー4-メチルーr-1-シクロヘキサノール(参考例10-1(3))を用い、同様にして、表6の参考例10-

15

4~10-8の化合物を得た。

参考例11-1~11-38及び12-1~12-96

trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸500 mg とN-メチル-ベンジルアミン250 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩434 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール306 mg、及びN,N-ジメチルホルムアミド5 mLの混合物を室温で15時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することによりN-ベンジル-trans-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド691 mgを得た。この化合物670 mgと4N-塩酸-ジオキサン5 mL、及びジオキサン5 mLの混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を濃縮することによりtrans-4-アミノ-N-ベンジル-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩(表7の参考例11-1)585 mgを得た。また、対応する原料アミン化合物(鎖状アミン化合物、またはピペリジン化合物、よたはピペリジン化合物、よろジン化合物などの環状質ニアミン化合物、またはピペリジン化合物、とペラジン化合物などの環状質ニアミン化合物など、を用い、前記と同

合物、ピペラジン化合物などの環状第二アミン化合物など)を用い、前記と同様にして、下記表7および表8の参考例11-2~11-38および12-1~12-96の化合物を得た。(但し、フリー体化合物は、塩酸塩化合物の水溶液を炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出した後、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去することにより得ることができる。)

20 (原料アミン化合物 (ピペリジン化合物、ピペラジン化合物など) は、後記参 考例15-1~15-11、もしくは公知方法、もしくはこれらを組み合わせ た方法により合成したものを用いる。)

参考例12-97

(1) trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン
 25 酸4.5 g、チオモルホリン2.29 g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3
 ーエチルカルボジイミド3.90 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.74 g、及びN, N-ジメチルホルムアミド30 配の混合物を室温で4時間撹拌した。

反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥

後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した 沈殿を濾取することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(4 ーチオモルホリニルカルボニル)シクロヘキシルアミンを得た。

(2)前記(1)で得られた化合物5.4 gのクロロホルム50 ml溶液に、氷冷下75%-メタクロロ過安息香酸8.9 gを加え、室温で1時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取した。

(25 mL) を加えて室温にて16時間撹拌した。反応液にエーテルを加え、析出した沈殿を濾取し、水に溶解した。炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取することで、trans-4-(1,1-ジオキソ-4-チオモルホリニルカルボニル)シクロヘキシルアミン(表8の参考例12-97)を得た。

ついで、この化合物をジオキサン25 mLに懸濁し、4N塩酸-ジオキサン溶液

参考例13-1~13-7

trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 5.07 gの塩化メチレン50 ml懸濁液に塩化チオニル4.0 ml及びN, N-ジメチルホルムアミド0.3 mlを加え、室温で1時間撹拌した。

20 反応液を減圧濃縮して得られた固体のうち500mgを、氷冷した2-アミノピリミジン207mgとトリエチルアミン0.4 mlの塩化メチレ8 ml溶液へ加える。室温で2時間撹拌後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルムーメタノール(50:1))で精製することにより、Nーベンジルオキシカルボニルーtrans-4-〔(ピリミジン-2-イルアミノ)カルボニル〕シクロヘキシルアミン240mgを得た。

この化合物を脱保護処理に付し、trans-4-〔(ピリミジン-2-イルアミノ)カルボニル〕シクロヘキシルアミン(表8の参考例13-1)を得た。

また、2-アミノピリミジンに代えて、対応原料化合物を用い、前記と同様

に処理することにより、表8の参考例13-2~13-7の化合物を得た。

脱保護は、臭化水素酢酸を用い、以下のように行った。すなわち、化合物を30%臭化水素酢酸溶液3 ml中50°Cで4時間撹拌した。反応液にジイソプロピルエーテル30 mlを加え、析出物を濾取することにより、脱保護された化合物の

5 臭化水素酸塩を得た。この臭化水素酸塩を水溶液とし、炭酸カリウムで飽和し、 クロロホルムで抽出することにより、フリー体を得た。

但し、参考例13-2の化合物の脱保護は、パラジウム炭素を用いて以下のように行った。すなわち、化合物のメタノールーテトラヒドロフラン懸濁液に、10%パラジウム炭素触媒及びギ酸アンモニウムを加え加熱還流した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。

参考例13-8~13-16

アルゴン雰囲気下、trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸クロリド 1.0g、トリプチルフェニルチン1.92g、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム61mg、及びジオキサン10mLの混合物を110℃で12時間加熱攪拌した。冷却後、反応液を遠心濃縮装置で濃縮後、残渣をテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲル5gと伴に濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル-ヘキサン(1:2)から(1:1))で精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-ベンゾイルシクロヘキシルアミン 883mgを得た。

20 この化合物870mgを、アルゴン雰囲気下、トリメチルシリルヨージド 1.0g、及びクロロホルム5mLと伴に室温で2時間攪拌した。原料の消失をTLCで確認し、反応液にメタノール0.17mLとジエチルエーテル5mLを加え、室温で3日間攪拌した。得られた沈殿物を濾取後、無水ジエチルエーテルで洗浄、乾燥し、trans-4-ベンゾイルシクロヘキシルアミン(表8の参考例13-8)830mgを25 得た。

また、前記と同様にして、表8の参考例 $13-9\sim13-16$ の化合物を得た。

参考例13-17

- (1) trans-4-メトキシカルボニルシクロヘキサン-1-カルボン酸5gとオキサ

WO 02/30891 PCT/JP01/08803

リルクロリドからtrans-4-メトキシカルボニルシクロヘキサン-1-カルボン酸クロリドを得た。その塩化メチレン50mL溶液に、氷冷下でモルホリン7.58gを滴下し、2時間攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液にあけ、クロロホルムで抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から酢酸エチル-クロロホルム(1:1))で精製し、ヘキサンから結晶化して、trans-1-メトキシカルボニル-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキサン 6.49gを得た。

5

10

15

20

- (2) アルゴン雰囲気下、用時調製したLDA (リチウムジイソプロピルアミド) のヘキサン-テトラヒドロフラン (3:5) 溶液40mL (0.024mol) に、-78℃で、前記 (1) 項で得られた化合物 2.0gのテトラヒドロフラン溶液10mLを滴下し、2時間かけて-30℃まで昇温攪拌した。反応液を再度-78℃に冷却し、メチルヨージド1.46mLと反応させ、氷温まで昇温後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒:酢酸エチルーヘキサン (1:2) から (1:1)) で精製し、1-メトキシカルボニルー1-メチルー4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキサンの異性体混合物1.47gを得た。この混合物を水酸化ナトリウム158mg、エタノール1mL、水1mLの混合物中で室温12時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジエチルエーテルーヘキサン混合溶媒から再結晶し、1-メトキシカルボニルー1-メチルー4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキサンの単一異性体592mgを得た。
- (3)前記(2)項で得られた化合物(単一異性体) 546mgを、水酸化ナトリウム251mg、メタノール5mL、水10mLの混合物中で110℃、2時間加熱攪拌した。冷却後、反応液を10%塩酸でpH3に調整し、クロロホルムで3回抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた化合物(カルボン酸)479mgとジフェニルホスホニルアジド550mg、ベンジルアルコール216mgのトルエン5mL溶液を12時間加熱攪拌した。冷却後、反応液に

10%クエン酸水溶液を加え、トルエン層を分離後、飽和食塩水で洗浄、無水 硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル-ヘキサン(1:2)から(1:1))で精製し、Nーベンジルオキシカルボニル-1-メチル-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシルアミン 387mgを得た。

この化合物をトリメチルシリルヨージドで処理して脱保護し、1-メチル-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシルアミン(表8の参考例13-17) を得た。

参考例13-18~13-21

10 trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸と ピペラジンを前記参考例 1 1 - 1 と同様に処理して、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(1-ピペラジニルカルボニル) シクロヘキシルアミンを得た。

この化合物400 mg、トリエチルアミン260 mg、および塩化メチレン8 mLの混合溶液に、氷冷下、クロロ炭酸メチルを滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシルアミン410 mgを得た。

この化合物を常法に従い、酸性条件下で脱保護し、さらに塩基性に戻し、

20 trans-4-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル) シクロヘキシル アミン(表8の参考例13-18)を得た。

また、前記と同様にして、表8の参考例 $13-19\sim13-21$ の化合物を得た。

参考例13-22

25 N-tert-ブトキシキシカルボニル- trans-4- (ピペラジノカルボニル) シクロヘキシルアミン623 mg、3,4-ジエトキシ-3-シクロプテン-1,2-ジ オン340 mgおよびエタノール5 mlの混合物を室温で2.5日撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(50:1)) で精製後エーテルにて粉末化した。

この化合物を塩酸ージオキサンで処理して脱保護し、trans-4-[4-(4-x-1)] トキシ-1, 2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)ピペラジニルカルボニル〕シクロヘキシルアミン(表 8 の参考例 1 3 - 2 2)を得た。

参考例13-23

5 (1) N-ベンジルオキシカルボニルピペラジン1101 mg、3,4-ジブトキシー3 ーシクロブテンー1,2-ジオン1131 mgおよびエタノール5 mlの混合物を室温で 25時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロ マトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル(19:1))で精製すること により、1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-ブトキシ-1,2-ジオキソ-3-シク ロブテン-3-イル)-ピペラジン1570 mgを得た。

この化合物を10%塩酸3mlの存在下、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理して、脱保護し、4-(4-プトキシ-1, 2-ジオキソ-3-シクロプテン-3-イル)-ピペラジンを得た。

- (2) 前記(1) で得られた化合物とtrans (4-ベンジルオキシカルボニル アミノ)シクロヘキサンカルボン酸クロリドを、塩化メチレン中、トリエチル アミン存在下に反応させることにより、N-ベンジルオキシカルボニルーtrans -4- 〔4- (4-ブトキシ-1, 2-ジオキソ-3-シクロプテン-3-イル) ピペラジノカ ルボニル〕シクロヘキシルアミンを得た。
- (3)前記(2)で得られた化合物とジメチルアミン塩酸塩を、トリエチルア 20 ミン存在下、エタノール中で反応させることにより、Nーベンジルオキシカル ボニルーtrans-4-〔4-(4-ジメチルアミノ-1, 2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)ピペラジニルカルボニル〕シクロヘキシルアミンを得た。この化合物を、ヨウ化トリメチルシランで処理して脱保護し、trans-4-〔4-(4-ジメチルアミノ-1, 2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)ピペラジニルカルボニル〕シクロヘキシルアミン(表8の参考例13-23)を得た。

参考例13-24

N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-〔(5-ヒドロキシメチル-2-イソインドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミン 0.31 gのテトラヒドロフラン-塩化メチレン10 m1の懸濁液に氷冷下、トリエチルアミン0.15 ml、塩化メタン

スルホニル0.07 mlを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にジメチルホルムアミド5 ml、モルホリン0.25 mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルムーメタノール=100:1)で精製した。この化合物を水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理して、trans-4-〔(5-モルホリノメチル-2-イソインドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミン(表8の参考例13-24)を得た。

10 参考例13-25~13-29

15

- (1) N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-〔(5-ヒドロキシメチル-2-イソインドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミン4.0 gのクロロホルム120 ml 溶液に二酸化マンガン20 gを加え室温にて4時間攪拌した。セライトにより二酸化マンガンを濾別し、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサン-酢酸エチルに懸濁し、結晶を濾取することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-〔(5-ホルミル-2-イソインドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミンを得た。
- (2) 硝酸銀3.35 gの水溶液に氷冷下、上記(1)で得られた化合物 2.75 g、エタノール110 mlを加えた後、水酸化カリウム2.61 gの水溶液を滴下した。氷 20 冷下1時間攪拌し、セライトにて濾別後溶媒を減圧留去した。残渣に1N塩酸水 50 mlを加え、クロロホルム抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサン-エーテルに懸濁し、結晶を濾取することにより、N-ペンジルオキシカルボニル-trans-4-〔(5-カルボキシ-2イソインドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミンを得た。
- 25 (3) 前記(2) で得られた化合物を用い、参考例11-1と同様にして、原料アミン化合物と縮合した後、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理することにより、trans-4-〔(5-ジメチルアミノカルボニル-2-イソインドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミン(表8の参考例13-25)を得た。

また、同様にして、表8の参考例13-26~13-29の化合物を得た。

参考例13-30~13-33

- (1) N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-〔(5-ホルミル-2-イソインドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミン(参考例13-25の(1)で得られた化合物)3.0 gのアセトニトリル25 mlの懸濁液にtert-ブチルカルバメート2.6 g、トリエチルシラン3.5 ml、トリフルオロ酢酸1.15 mlを加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサン-酢酸エチルに懸濁し、結晶を濾取することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-〔(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-イソインドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミンを得た。
 - (2) 前記(1) で得られた化合物を、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理 することにより、trans-4- [(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-イソインドリニル) カルボニル] シクロヘキシルアミン(表8の参考例13-30) を得た。
- 15 (3) 前記(1) で得られた化合物を4N塩酸-ジオキサンで処理することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-〔(5-アミノメチル-2-イソインドリニル) カルボニル〕シクロヘキシルアミン・塩酸塩を得た。
- (4)前記(3)で得られた化合物(塩酸塩)0.5 gの塩化メチレンーピリジン5 ml溶液に、塩化シクロプロパンカルボニル0.25 mlを加え、室温4時間攪拌 した。反応混合物に希塩酸水を加え、クロロホルムにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルムーメタノール=50:1)で精製し結晶物を得た。この化合物を、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理することにより、trans-4-〔(5-シクロプロピルカルボニルアミノメチル-2-イソインドリニル)シクロヘキシルアミン(表8の参考例13-31)を得た。
 - また、同様にして、表 8 の参考例 1 3 3 2 \sim 1 3 3 3 の化合物を得た。 参考例 1 3 3 4
 - (1) N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-〔(5-ホルミル-2-イソインドリニル) カルボニル〕シクロヘキシルアミン(参考例13-25の(1) で得ら

WO 02/30891 PCT/JP01/08803

れた化合物)0.3 gの蟻酸3 mlの溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩0.08 g、 蟻酸ナトリウム0.09 gを加え、3時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、 酢酸エチルにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧 留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢 酸エチル=50:1)で精製し得られた化合物をヨウ化トリメチルシランで処理 することにより、trans-4-[(5-シアノ-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン・ヨウ化水素酸塩(表8の参考例13-34)を得た。 参考例 $13-35\sim13-46$

5

- (1) Nーベンジルオキシカルボニル-trans-4-〔(6-ニトロ-1-インドリニル) カルボニル〕シクロヘキシルアミン(参考例13-1と同様の方法で得られた 脱保護前の化合物)6.08 gの含水エタノール(エタノール120 ml + 水1.2 ml) 懸濁液へ塩化第1スズ17.33 gを加え、アルゴン雰囲気下で4.5時間加熱還流した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加えpH9-10とし、クロロホルム300 mlで希釈、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物を濾別した。濾液を減圧濃 15 縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル(2:1))で精製することにより、Nーベンジルオキシカルボニル-trans-4-〔(6-アミノ-1-インドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミン4.72 gを得た。
- (2) 前記(1) で得られた化合物396 mgの塩化メチレン10 ml溶液に室温で ピリジン0.12 mlと無水酢酸0.104 mlを加え、5時間撹拌した。反応液に5%塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出層を水、飽和重曹水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル(1:1))で精製した。この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4-(6-アセチルアミノ-1-インドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミン(表8の参考例13-35)を得た。

また、同様にして、表 8 の参考例 1 3 - 3 6 ~ 1 3 - 3 7 の化合物を得た。 (3) 前記(1) で得られた化合物400 mgのピリジン10 ml溶液に室温でメタンスルホニルクロリド 0.085 mlを加え、5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し

た残渣をクロロホルムに溶解し、5%塩酸、水、飽和重曹水で順次洗浄、無水 硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を、シリカゲルカラムク ロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル(2:1))で精製した。

この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4- 〔 (6-メチルスルホニルアミノ-1-インドリニル) カルボニル〕シクロヘキシルアミン (表 <math>8 の参考例 1 3-3 8) を得た。

- (4) 前記(1) で得られた化合物403 mg、N, Nージメチルグリシン塩酸塩169 mg、1ーエチルー3ー(3ージメチルアミノプロピル) ーカルボジイミド塩酸塩243 mg、1ーヒドロキシベンゾトリアゾール173 mg、及びトリエチルアミン0.181 ml のN, Nージメチルホルムアミド15 ml溶液を室温で5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(50:1))で精製した。
- 15 この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4-(〔6-(ジメチルアミノ)メチルカルボニル-1-インドリニル〕カルボニルシ クロヘキシルアミン(表8の参考例13-39)を得た。
- (5)前記(1)で得られた化合物402 mgのアセトニトリル10 ml懸濁液に37% ホルマリン水溶液0.8 mlとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム635 mgを室 20 温で加え、1.5時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。 抽出層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル(2:1))で精製した。

この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4-25 〔 (6-ジメチルアミノ-1-インドリニル) カルポニル〕シクロヘキシルアミン (表 8 の参考例 1 3 - 4 0) を得た。

8の参考例13-41~13-46の化合物を得た。

参考例13-47~13-52

WO 02/30891

Nーベンジルオキシカルボニル-trans-4-〔(5-ヒドロキシ-1-インドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミン(参考例13-1と同様の方法で得られた化合物)400 mgのN, Nージメチルホルムアミド5 ml溶液に炭酸カリウム451 mg及び2-(ジメチルアミノ)エチルクロリド塩酸塩238 mgを加え、50・Cで19時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した残渣のクロロホルム溶液を、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(30:1))で精製した。

10 この化合物を、メタノール10 mlーテトラヒドロフラン10 ml懸濁液に、10% パラジウム炭素触媒100 mg及びギ酸アンモニウム920 mgを加え17時間加熱還流した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮することにより、trans-4-{ [5-(2ージメチルアミノエチル) オキシー1-インドリニル] カルボニル}シクロヘキシルアミン(表8の参考例13-47)281 mgを得た。

15 また、前記と同様にして、表8の参考例13-48~13-52の化合物を 得た。

参考例14-1~14-16

cis-4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸400 mg、4-ヒドロキシピペリジン216 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール244 mg、O -ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N, N, -テトラメチルウロニウムヘキサフル オロホスフェート686 mg、N-メチルモルホリン398 μl、およびN, N-ジメチル ホルムアミド11 m1の混合物を室温で14時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジオキサン5 mlに溶解し、4N 塩酸-ジオキサン6 mlを加えて室温で12時間撹拌した。 反応液を濃縮し、残渣にメタノールを加えて減圧濃縮した。次いで残渣にエーテルを加えて減圧濃縮することにより、cis-4-(4-ヒドロキシピペリジノカルボニル)シクロヘキシルアミン・塩酸塩(表8の参考例14-1)を得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様に処理して、表8の参考例14-2~14-16の化合物を得た。(但、フリー体化合物は、塩酸塩化合物の水溶液を炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去することにより得た。)

5 参考例15-1

. 10

N-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン(1.0g)のジメチルホルムアミド(7ml) 溶液に、炭酸カリウム(742mg)、更にヨウ化ブチル(1.09g)を加えて、室温で15時間撹拌して反応させることにより、N-tert-ブトキシカルボニル-N-ブチルピペラジンを得た。これを塩酸で酸処理することにより、N-ブチルピペラジン・2塩酸塩を得た。

また、同様にして、N-イソプロピルピペラジン・2 塩酸塩を得た。 参考例15-2

4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリドン(1.0g)のメチレンクロライド(10m1)溶液にジメチルアミン塩酸塩(430mg)を加え、更に氷冷下、

15 トリエチルアミン (0.84m1) とトリアセトキシボロヒドリド (1.17g) を加え、室温で3時間攪拌して反応させることにより、N-tert-ブトキシカルボニル-4-ジメチルアミノピペリジンを得た。これを塩酸で酸処理することにより、4-(ジメチルアミノ) ピペリジン・2塩酸塩を得た。

参考例15-3

20 Nーホルミルピペラジン(5.08g) とシクロヘキサンカルボキシアルデヒド (7.50g) の塩化メチレン(50ml) 溶液に、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(10.51g) を加え、室温で 18時間撹拌して反応させることにより、1ーホルミルー4ーシクロヘキシルメチルピペラジンを得、これを塩酸で酸処理することにより、1ー(シクロヘキシルメチル) ピペラジン・塩酸塩 を 25 得た。

参考例15-4

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (0.900 g)、2-クロロピリミジン (0.666 g) のテトラヒドロフラン (4.5 ml) 溶液に60%水素化ナトリウム (0.232 g) を徐々に加え、2時間後、ジメチルスルホキシド (1.0 ml)

WO 02/30891

を加え室温で1日攪拌して反応させることにより、1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ピリミジニルオキシ) ピペリジンを得た。この化合物を塩酸で酸処理することにより、4-(2-ピリミジニルオキシ) ピペリジン・塩酸塩を得た。また、同様にして、以下の化合物を得た。

- 4-(5-シアノ-2-ピリジルオキシ) ピペリジン・塩酸塩
 4-(5-プロモ-2-ピリミジニルオキシ) ピペリジン・塩酸塩
 4-(p-ニトロフェノキシ) ピペリジン・塩酸塩
 参考例15-5
- N-(tert-プトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(700 mg)、モル
 10 ホリン(319 μ L)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミ
 ド(702 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(495 mg)、およびN, N-ジメ
 チルホルムアミド(9 ml)の混合物を室温で16時間撹拌して反応させることに
 より得られた化合物を、塩酸で酸処理して、4 (モルホリノカルボニル)ピ
 ペリジン・塩酸塩を得た。
- 15 また、前記と同様にして、以下の化合物を得た。
 - 4-(ジエチルアミノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩
 - 4-(N-メチル-N-ベンジルアミノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩
 - 4-(p-クロロフェニルアミノカルボニル) ピペリジン・塩酸塩 参考例15-6
- 20 4-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン (700 mg)、安息香酸 (512 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (804 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (567 mg)、およびN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で16時間撹拌して反応させることにより得られた 化合物を、塩酸で酸処理して、4-(ベンゾイルアミノ) ピペリジン・塩酸塩を 25 得た。

また、前記と同様にして、以下の化合物を得た。

- 4-(2-ピリジルカルボニルアミノ)ピペリジン・塩酸塩
- 4- (シクロヘキシルカルボニルアミノ) ピペリジン・塩酸塩

参考例15-7

N- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン (700 mg) 、N-メチルーN-フェニルカルバモイルクロリド(700mg)、及びトリエチルアミン(1.05 mL) のアセトニトリル (7 吐) 溶液を室温で15時間撹拌して反応させることによ り、得られた化合物を、塩酸で酸処理して、1-(N-メチル-N-フェニル アミノカルボニル)ピペラジン・塩酸塩を得た。

参考例15-8

5

N-ホルミルピペラジン(5.08g)とトリエチルアミン(6.85ml)の塩化メチ レン (50ml) 溶液に、氷冷下メタンスルホニルクロリド (3.65ml) を加え、室 温で 18時間撹拌して反応させることにより、1-ホルミル-4-メタンスル ホニルピペラジンを得た。この化合物を、塩酸で酸処理して、1-メタンスル 10 ホニルピペラジン・塩酸塩を得た。また、対応原料化合物を用い、同様にして、 1-(フェニルスルホニル)ピペラジン・塩酸塩を得た。

参考例15-9

2-tert-ブトキシカルボニル-5-(ヒドロキシメチル) イソインドリン0.99 g のテトラヒドロフラン10 ml溶液に氷冷下、トリエチルアミン0.84 ml、塩化メ 15 タンスルホニル0.37 mlを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応混合物に水を加 え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧 留去した。残渣にエタノール20 ml、ジイソプロピルエチルアミン1.02 mlを加 え、30分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル、5%塩酸 20 水を加えて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサンー酢酸エチル=4:1) で精製し油状物を得た。それをジオキサン5 mlに溶解し、4N 塩酸-ジオキサン 8 mlを加えて室温にて攪拌した。エーテル20 mlを加えて析出した沈殿を濾取 し、エーテル洗浄することにより、5-(エトキシメチル)イソインドリン・塩 酸塩を得た。

25

また、前記と同様にして、以下の化合物を得た。 5- (メトキシメチル) イソインドリン・塩酸塩 5- (イソプロピルオキシメチル) イソインドリン・塩酸塩 参考例15-10

5-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン0.72 gの塩化メチレン8 ml溶液にトリエチルアミン0.85 ml、クロロ炭酸メチル0.35 mlを加え室温5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルムー酢酸エチル=2:1)で精製し油状物を得た。それをジオキサン5 mlに溶解し、4N 塩酸-ジオキサン8 mlを加えて室温にて攪拌した。エーテル20 mlを加えて析出した沈殿を濾取し、エーテル洗浄して、5-(メトキシカルボニルアミノ)イソインドリン・塩酸塩を得た。

また、前記と同様にして、以下の化合物を得た。

10 5-(アセチルアミノ)イソインドリン・塩酸塩

参考例15-11

15

2-tert-ブトキシカルボニル-5-アミノイソインドリン(WO00/23428と同様にして得られた化合物)とジメチルグリシンを原料として用い、参考例11-1と同様にして反応させることにより、5-(ジメチルアミノメチルカルボニルアミノ)イソインドリンを得た。

以下の表1a~表1d、表2~表8には、上記実施例および参考例の化合物 の化学構造式および物性値などを示す。(表中、「Me」はメチル基を表す。また、表中、 $MS \cdot APCI$ (m/z)は、質量分析値(大気圧化学イオン化 マススペクトル)を表す。)

表 1 a

	\mathbb{R}^1 \mathbb{H} $\mathbb{L}_{\mathbb{N}}$							
	R^2-X H N N							
	NC							
実施例 番号	R 2 – X –	R ¹	塩	物性値など				
1a-1	O_2N N N N N N N N N N	Н	2HC I	無色粉末 MS・APCI (m/z):373 [M+H]+				
1a-2	N	Н	2HC1	褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 328 [M+H]+				
1a-3	NC - NH	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 353 [M+H]+				
1a-4	$F \stackrel{F}{\longleftarrow} N \stackrel{N^{H'}}{\longrightarrow} N$	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 396 [M+H]+				
1a-5	N N N N N N N N N N	Н	2HC1	無色粉末 MS·APCI (m/z):353 [M+H]+				
1a-6	NO_2 NO_2 NO_2 NO_2	Н	2HC I	黄色粉末 MS·APCI (m/z):373 [M+H]+				
1a-7		H	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):329 [M+H]+				
1a-8	$\operatorname{Br} \stackrel{N}{ \longrightarrow} \operatorname{N}_{H}^{N^{i}}$	H	2HC I	無色粉末 MS・APCI (m/z): 407, 409 [M+H]+				
1a-9		Н	2HC I	淡黄色粉末 MS · APCI (m/z) : 375 [M+H]+				
1a-10	CI - N H	H	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):363 [M+H]+				

表 1 a (続き)

R^2-X H N N								
	NC							
実施例 番号	R 2 - X -	R¹	塩	物性値など				
1a-11	$\bigvee_{N-N}^{H} H^{H}$	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 329 [M+H]+				
1a-12	N N N N N N N N N N	Н	HCI	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z):334 [M+H]+				
1a-13	O_2N - N -	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 372 [M+H]				
1a-14	F F NWW.	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 440 [M+H]				
1a-15	CH ₃ NO ₂ NNO ₂	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 402 [M+H]				
1a-16	CI N N N	Н	2HC I	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 364, 362				
1a-17	N H	H	2HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 364, 362				
1a-18	N H	Н	2HC I	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 364, 362				
1a-19	CI N''N N''''	H	2HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 365, 363				

表 1 a (続き)

101	\mathbb{R}^{1} \mathbb{H} \mathbb{H}						
	R^2-X						
	NC						
実施例 番号	R ² – X –	R ¹	塩	物性値など			
1a-20	$F \downarrow_{R} N \downarrow_{H} N^{W}$	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):397			
1a-21	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):357			
1a-22	N CN N'W'	H	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):354			
1a-23	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	H	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):354			
1a-24	NH ₂ N N	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):378 [M+H]+			
1a-25	N.'N H	Н	2HC I	精製粉末 MS·APCI(m/z):329			
1a-26	NO ₂	Н	HCI	褐色粉末 MS・APCI(m/z):389[M+H] 			
1a-27	H ₃ C-S N N N H	Н	2HC I	無色粉末 MS・APCI(m/z):375[M+H]+			

表 1 a (続き)

R^2-X H N N						
実施例 番号	R ² – X –	R 1	NO 塩	物性値など		
1a-28	H ₃ C S N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	無色粉末 MS·APCI (m/z):447 [M+H]+		
1a-29	Cl NW.	Н	2HC1	無色粉末 MS·APCI(m/z):448[M+H]+		
1a-30	H ³ C O O O H	Н	2HC1	無色粉末 MS·APCI(m/z):477[M+H]+		
1a-31	H ₃ C O O O	н .	2HC1	無色粉末 MS·APCI(m/z):483[M+H]+		
1a-32	H ₃ C O O N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):486 [M+H]+		
1a-33	H ₃ C, CH ₃ N N N N N N H ₃ C O O	Н	2HC1	無色粉末 MS·APCI(m/z):444[M+H]+		

表 1 a (続き)

1						
R^2-X M						
実施例 番号	R 2 - X -	R¹	塩	物性値など		
1a-34	H ₃ C O O O H	Н	2HC1	無色粉末 MS·APCI(m/z):470[M+H]+		
1a-35	H ₃ C N O	Н	2HC I	無色粉末 MS·APCI(m/z):485[M+H]+		
1a-36	N H H	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):511 [M+H]+		
1a-37	H ₃ C. CH ₃	Н	2HC1	無色粉末 MS·APCI(m/z):485[M+H]+		
1 a-38	H ₃ C S	H	2HC I	無色粉末 MS·APCI(m/z):488[M+H]+		
1a-39	H ₃ C-S	Н	2HC I	無色粉末 MS・APCI (m/z):472 [M+H]+		

表 1 a (続き)

R^2-X M N N N						
実施例 番号	R 2 – X –	R ¹	塩	物性値など		
1a-40	H ₃ C – S N N N N H ₃ C – N O	Н	2HC I	無色粉末 MS·APCI(m/z):446[M+H]+		
1a-41		Н .	2HC I	無色粉末 MS・APCI (m/z):518[M+H]+		
1a-42	N=N H	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 405		
1a-43	N-N H	H	2HC1	無色粉末 MS·APCI (m/z):395 [M+H]+		
1a-44	H ₃ C NO ₂	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) :386		
1a-45	NO ₂	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 372		
. 1a-46	F CN H	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):370		
1a-47	F CN	H	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):370		

表 1 a (続き)

R^2-X							
	NC NC						
実施例 番号	R 2 - X -	R 1	塩	物性値など			
1a-48	F CN H	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):420			
1a-49	H ₂ N N N H	Н	3HC I	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 367			
1a-50	NC NW H	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 370			
1a-51	CN Nm.	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):352[M+H]			
1a-52	P CN NW	Н	2HC I	無色粉末 MS・APCI (m/z):370[M+H]			
1a-53	Br CN	H	2HC1	無色粉末 MS・APCI(m/z): 432, 430 [M+H]			
1a-54	H ₃ C O N H	Н	2HC I	無色粉末 MS・APCI(m/z):382[M+H]			
1a-55	S N N N	Н	2HC I	無色粉末 MS・APCI (m/z):384 [M+H]+			
1a-56		Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI(m/z):368[M+H]+			

表 1 a (続き)

R^2-X						
実施例	D2 V			NC V		
番号	R 2 – X –	R ¹	塩	物性値など		
1a-57	N CI N N N N	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 413 [M+H] +		
1a-58	N N N	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 419[M+H]+		
1a-59	CI NAME.	H	2HC I	無色粉末 MS・APCI(m/z):453[M+H]+		
1a-60	O_2N N N N	Н	2HC I	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 373[M+H]+		
1a-61	NC -	H	2HC1	無色粉末 MS・APCI(m/z):353 [M+H]+		
1a-62	CN N H	Н	2HC I	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z):353 [M+H]+		
1a-63	NO_2 NO_2 NO_2 NO_2	Н	2HC I	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 373 [M+H]+		
1a-64		Н	2HC I	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 329 [M+H]+		
1a-65	$\operatorname{Br} = N \operatorname{N}_{H}$	Н	2HC I	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 409 [M+H]+ 		

表 1 a (続き)

	R ² -X		R ¹	O N
				NC
実施例 番号	R ² – X –	R ¹	塩	物性値など
1a-66	S N N	H	2HC1	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 375 [M+H]+
1a-67	∑N H Nm.	Ме	2HC I	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 343 [M+H]+
1a-68	O_2N N N N N N N N N N	Ме	2HC I	淡黄色粉末 MS·APCI (m/z) :387[M+H]+
1a-69		Ме	2HC1	黄色粉末 MS・APCI(m/z):387[M+H]+
1a-70	NC-_NH''	Ме	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 367[M+H]+
1a-71	N H CN	M e	2HC I	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 367[M+H]+
1a-72	N=N-N	Ме	2HC I	褐色粉末 MS・APCI (m/z) : 343 [M+H]+
1a-73	O_2N N N N N	Ме	2HC1	淡黄色粉末 MS·APCI (m/z) : 387 [M+H] +
1a-74	NO_2 NO_2 NO_2 NO_2 NO_2	Ме	2HC1	黄色粉末 MS·APCI (m/z) : 387[M+H]+
1a-75	NC-_NH	Ме	2HC I	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 367[M+H]+

表 1 a (続き)

R^2-X						
			•	NC ·		
実施例 番号	R ² – X –	R ¹	塩	物性値など		
1a-76	CN NH	Ме	2HC I	無色粉末 MS・APCI(m/z):367[M+H]+		
1a-77	S-N-N''	CH₂OH	2HC I	淡黄色粉末 MS·APCI (m/z) : 405[M+H]+		
1a-78	NO ₂	CH ₂ OH	2HC I	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z):403[M+H]+		
1a-79	CN H	CH ₂ OH	2HC1	無色粉末 MS・APCI(m/z):383[M+H]+		
1a-80	O_2N N N N N	CH ₂ OH	2HC I	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z):403[M+H]+		
1a-81	$NC - \bigvee_{N} H_{M_{M_{i}}}$	CH₂OH	2HC I	無色粉末 MS・APCI(m/z):383[M+H]+		
1a-82	$NC \leftarrow N - N - N - N - N - N - N - N - N - N$	СН₂ОН	2HC1	無色粉末 MS・APCI(m/z):383[M+H]+		
1a-83	CN N H	CH ₂ OH ·	2HC I	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z):383[M+H]+		
1a-84	O_2N N N N	CH ₂ OH	2HC I	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z):403[M+H]+		

表 1a(続き)

	R^2-X N N N					
実施例 番号	R 2 - X -	R¹	塩	物性値など		
1a-85	NO_2 NO_2 NO_2 NO_2 NO_2	CH₂OH	2HC1	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z):403[M+H]+		
1a-86		Н	2HC I	精製粉末 MS・APCI(m/z):343 [M+H]+		
1a-87	$Br = \bigvee_{N} \bigvee_{CH_3}^{N} \bigvee_{CH_3}^{N'''}$	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):421 [M+H]+		
1a-88	$\bigvee_{N} \bigvee_{CH_3}$	H	2HC I	精製粉末 MS・APCI(m/z):343 [M+H]+		
1a-89	$NC - \underbrace{ NC - NN^{(N)} - NN^{(N)} }_{CH_3}$	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):367 [M+H]+		

表 1 b

表 1 b (続き)

R^2-X					
		_/ 		NC	
実施例 番号	R ² — X —	R ¹	塩	物性値など	
1b-11	N OIL.	H	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):396[M+H]+	
1b-12	N Ohn.	H	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):330 [M+H]+	
1b-13	O ₂ N-\O ^{III·}	Н	HCI	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z):373 [M+H]+	
1b-14	N Om.	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z):330 [M+H]+	
1b-15	CN CN	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):354[M+H]+	
1b-16	CI N OIII.	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 365, 363	
1b-17	N Om.	H	2HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 365, 363	
1b-18	CH ₃	H	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):359	
1b-19	N Om.	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 329	
1b-20	CI OIII.	H	2HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 365, 363	

表 1 b (続き)

	R^2-X H N N					
実施例番号	R ² – X –	R 1	N 塩	物性値など		
1b-21	H ₃ C _O NOM	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 359		
1b-22	N N	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):330 [M+H]+		
1b-23	CI N OW.	Н	HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 366,364		
1b-24	N CN CN	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 355		
1b-25	H ₃ C-S N N	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):376[M+H]+		
1b-26	F N Om.	·H	HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) :398		
1b-27	H ₃ C N Om.	H	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z) :358		
1b-28	N CI	H	НСІ	精製粉末 MS・APCl (m/z) : 366,364		
1b-29	CI N. N. OH.	H	НСІ	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 366, 364		
1b-30	N. N. Ohn.	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 330		

表 1 b (続き)

	\mathbb{R}^1 \mathbb{H} \mathbb{H} \mathbb{H} \mathbb{H}						
	R^2-X						
		_/	1	NC ·			
実施例 番号	R 2 – X –	R ¹	塩	物性値など			
1b-31	H ₃ C N O CH ₃	Н	2HC I	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 456			
1b-32	NO ₂	H	HCI	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 373			
1b-33	Om.	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 353[M+H]			
1b-34	F CN	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 371 [M+H]+			
1b-35	Om.	Н	HCI ·	無色粉末 MS·APCI(m/z):371[M+H]+			
1b-36	F CN OIIII.	H	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):421[M+H]+			
1b-37	NC F	H	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 371 [M+H]+			
1b-38	F CN	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):371[M+H]+			
1 b-39	H ₃ C CN	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):367[M+H]			

表 1 b .(続き)

		R/IIIIIIII	1	<u> </u>			
	R^2-X H N N						
			1	VC VC			
実施例 番号	R ² – X –	R 1	塩	物性値など			
1b-40	F CN OIII.	Н	HCI	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z):371[M+H]			
1 b-41	Br CN	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):433,431[M+H]			
1b-42	H ₃ C O OM'	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 383 [M+H]			
1 b-43	CI CN OM.	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 387[M+H]			
1b-44	Br Om.	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):433, 431[M+H]			
1b-45	Br N O'III'	Н	HCI	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 492, 490			
1b-46	N ₂ N ₀ Mir.	H	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):406			
1 b-47	N Om.	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):379			
1b-48	N Om.	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 385 [M+H]+			
1b-49	H ₃ C -S	H	HC1	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 448			

表 1 b (続き)

	R^2-X H N N						
			NO				
実施例 番号	R ² — X —	R ¹	塩	物性値など			
1b-50	H ₃ C N CH ₃	H	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):445			
1b-51	H ₃ C OOO	Н	2HC I	精製粉末 MS·APCI(m/z):431			
1b-52	H ³ C O O O O O O O O O O O O O O O O O O O	Н	2HC1	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 487			
1b-53	H ₃ C O O O O O O O O O O O O O O O O O O O	Н	2HC1	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 471			
1b-54	H ₂ N N N N N	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):417			
1b-55	H ₃ C CH ₃ N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):444			
1 b-56	H ₃ C CH ₃	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):486			

表 1 b (続き)

	R^2-X M						
実施 例 番号	R ² -X-	R ¹	塩	物性値など			
1b-57	H ₃ C _N CH ₃	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 470			
1b-58	O_2N N O_2	Н	НСІ	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 374 [M+H]+			
1 b−59	NC NC	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 354 [M+H]+			
1b-60	F = N	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 397 [M+H]+			
1b-61	CN N	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 354 [M+H]+			
1b-62	Br - N O	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 408 [M+H]+			
1b-63	CH ₃ N	H	HCI	黄色粉末 MS・APC!(m/z):376 [M+H]+			
1b-64	N-N-O	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):330 [M+H]+			

表 1 b (続き)

	R^2-X H N N N						
実施 例 番号	R 2 – X –	R ¹	塩	物性値など			
1b-65	NO ₂	Me	HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):388[M+H]+			
1b-66	NC On.	Me	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):368[M+H]+			
1b-67	NO_2 NO_2 NO_2	Me	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):388[M+H]+			
1b-68	NC-\(\bigs_N\)	Me	HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):368[M+H]+			
1b-69	O_2N O_2N O_2N	Me	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):388[M+H]+			
1b-70	$B_{r} \stackrel{\sim}{\swarrow} N$	Me	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):424[M+H]+			
1b-71	H_2N N N N N	Ме	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):386[M+H]+			

表 1 c

	R^2-X M					
実施例 番号	R ² — X —	R ¹	塩	物性値など		
1c-1	N= H	H	2HC1	無色粉末 MS・APCI(m/z):356[M+H]+		
1 c-2	O H H	Н	НСІ	無色粉末 MS・APCI(m/z):361 [M+H]		
1c-3	N-N Hu.	Н	нсі	精製粉末 MS·APCI(m/z):362		
1c-4	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):355[M+H]+ ·		
1c-5	CH ₃	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):375 [M+H]		
1c-6	CH ₃	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):383[M+H]+		
1c-7	CH ₃	Н	2HC1	精製粉末 MS·APCI(m/z):404		
1c-8	CH ₃	Н	2 HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 398 [M+H]		
1c-9	CH ₃	H	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z): 427		

表 1 c (続き)

	\mathbb{R}^1							
	R^2-X H N N							
			N					
実施例 番号	R 2 – X –	R ¹	塩	物性値など				
1c-10	CH₃ H₃C−N mu. O	Н	HCI	無色結晶 融点:211℃(分解) MS・APCI(m/z):307 [M+H]				
1c-11	H ₃ C N	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):349				
1c-12	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):377 [M+H]+				
1c-13	H ₃ C N N N O	Н	HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):349				
1c-14	H ₃ C N m.	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):363[M+H]+				
1c-15	H ₃ C N	H	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):365				
1c-16	H ₃ C \\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):389 [M+H]+				
1c-17	H ₂ N Min.	Н	HCI	淡褐色精製樹脂状 MS・APCI(m/z):279[M+H]+				
1c-18	H³C N Nu	H	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):293[M+H]+				

表 1 c (続き)

	·						
	R^2-X H N N N						
実施例 番号	R ² – X –	R¹	塩	物性値など			
1c-19	H ₃ C N N O	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z):307[M+H]+			
1c-20	H ₃ C N	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z):335[M+H]+			
1c-21	H ₃ C N N N CH ₃ O	Н.	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z):321[M+H]+			
1c-22	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z): 335 [M+H]+			
1c-23	N H N O	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z):357[M+H]+			
1c-24	N N O	H	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):357[M+H]+			
1c-25	H ₃ C H	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):373[M+H]+			
1c-26	N H N Mu	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):362[M+H]+			
1c-27	H_3C N	H	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):376[M+H]+			
1c-28	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		HCI	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z):363[M+H]+			
1c-29	O H H	Н	HCI	無色精製粉末 MS・APCI (m/z):395 [M+H]+			

表 1 c (続き)

		R ¹						
R^2-X								
	NC							
実施例 番号	R 2 – X –	R ¹	塩	物性値など				
1c-30	CH ₃ H ₃ C N	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):321[M+H]+				
1c-31	H ₃ C N	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z):335[M+H]+				
1c-32	H ₃ C N	Н	HCI	褐色精製樹脂状 MS·APCI(m/z):365[M+H]+				
1c-33	H ₃ C N	H	HCI	淡褐色精製粉末 MS·APCI(m/z):365[M+H]+				
1c-34	H ₃ C \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	Н	HCI	淡褐色精製樹脂状 MS・APCI (m/z):379[M+H]+				
1c-35	H ₃ C N	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):351				
1c-36	HO H ₃ C	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z) :351				
1c-37	H ₃ C O CH ₃	Н	HCI	無色精製粉末 MS·APCI (m/z):365 [M+H]+				
1c-38	H ₃ C CH ₃ O CH ₃	Н	HCI	無色精製粉末 MS·APCI (m/z):407 [M+H]+				
1c-39	HO CH₃	Н	HCI	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):351[M+H]+				
1c-40	H ₃ C O CH ₃	Н	HCI	無色精製粉末 MS·APCI (m/z):379 [M+H]+				

表 1 c (続き)

R^2-X N N N					
実施例 番号	R 2 - X -	R ¹	塩	物性値など	
1c-41	CH ₃	H	HCI	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):333[M+H]+	
1c-42	H ₃ C N	Н	2HC1	精製粉末 MS·APCI(m/z):370 [M+H]+	
1c-43	H ₃ C - 0 0 0 0	H	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):400 [M+H]+	
1c-44	H ₃ C	Н	HCI	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):409 [M+H]+	
1c-45	H ₃ C \\ \tag{N} \\ \t	H	HCI	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):423 [M+H]+	

表 1 c (続き)

	R^2-X H N N N							
実施例。 番号	R ² – X –	R¹	塩	物性値など				
1c-46	H ₃ C N O	Н	HCI	精製粉末 MS·APCI(m/z):307[M+H]+				
1 c-47	H ₃ C N O	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):335 [M+H]+				
1 c-48	NC NOW NO	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):479 [M+H]+				
1 c-49	O ₂ N O _N O	Н	HCI	精製粉末 MS・APCl(m/z):498 [M+H]+				
1c-50	O ₂ N O	H	HCI	精製粉末 MS・APC!(m/z):492 [M+H]+				
1 c-51	NC NH H3C H	Н	2HC1	精製粉末 MS·APCI(m/z):492 [M+H]+				
1c-52	CH ₃	H	2HC1	無色粉末 MS·APCI(m/z):452 [M+H]+				

表 1 d

	\mathbb{R}^1						
	R^2-X H N N						
	NC						
実施例 番号	R ² – X –	R¹	塩	物性値など			
1d-1	. Nam.	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):333 [M+H]+			
1d-2	HO N Mun.	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):363			
1d-3	H ₃ C O N M	Н	HCI	精製粉末 MS·APCI(m/z):377			
1d-4	N Jun.	Н	HCI.	無色粉末 MS・APCI(m/z):361 [M+H]+			
1d-5	N-Jun.	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):347 [M+H]+			
1d-6	H ₃ C N N	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):361 [M+H]+			
1d-7	H ₃ C CH ₃	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 375 [M+H]+			
1d-8	H ₃ C N N	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 403[M+H]+			
1d-9	H_3C-O N N N N		HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):405[M+H]+			
1d-10	H ₂ N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	精製粉末 MS・APCI(m/z):390			

表 1 d (続き)

	R^2-X					
			. , <u>N</u>	C.		
実施例 番号	R ² – X –	R ¹	塩	物性値など		
1d-11	H_2N N N O	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):390 [M+H]+		
1d-12	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):390[M+H]+		
1d-13	H ₃ C N N N	Н	HCI	精製粉末 MS·APCI (m/z):446 [M+H]+		
1d-14	HN N—IIII	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):348 [M+H]+		
1d-15	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC I	精製粉末 MS・APCI(m/z):376		
1d-16	H ₃ C N N N	Н	2HC I	無色粉末 MS·APCI (m/z):390[M+H]+		
1d-17	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI(m/z): 404[M+H]+		
1d-18	HO N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	無色粉末 MS·APCI (m/z):392[M+H]+		
1d-19	$H_{3}C$ N N	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z):390 [M+H]		
1d-20	H ₃ C N N N	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):404		

表 1 d (続き)

\mathbb{R}^1 \mathbb{H} \mathbb{H} \mathbb{H}							
	R^2-X						
			NC				
実施例 番号	R ² – X –	R ¹	塩	物性値など			
1d-21	H ₃ C N N N	Н	HCI	精製粉末 MS·APCI(m/z):418			
1d-22	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HCI	無色粉末			
1d-23	H ₃ C CH ₃ N N	H	HC1	精製粉末 MS·APCI(m/z):432			
1d-24	H ₃ C O N N	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):432			
1d-25	H ₃ C O N N	Н	HCI	無色結晶 融点:198℃付近から徐々 に分解 MS・APCI(m/z):420 [M+H]+			
1d-26	$H_3C-\stackrel{\circ}{\stackrel{\circ}{\stackrel{\circ}{\stackrel{\circ}{\stackrel{\circ}{\stackrel{\circ}{\stackrel{\circ}{\stackrel{\circ}$	H	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z):426[M+H]+			
1d-27	H ₃ C///, O N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HCI	無色結晶 融点:207-211℃ MS・APCI(m/z):377 [M+H]			
1d-28	O N MILL.	H	HCI	無色結晶 融点:219℃ (分解) MS·APCI(m/z):349 [M+H]+			
	Ö		メタンス ルホン酸	無色結晶 融点:217-218℃ (分解)			

表 1 d (続き)

			R ¹	H O N N
,	R ² X	<u> </u>		NC NC
実施例 番号	R ² — X —	R ¹	塩	物性値など
1d-29	S N Jim.	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 365 [M+H]+
1d-30	ONS N-Jun.	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 397 [M+H]+
1d-31	O ₂ N N N N	Н	HCI	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z):426 [M+H]+
1d-32	ON Jun.	Н	HCI	無色結晶 融点:198-200℃(分解) MS・APCI(m/z):381 [M+H]
1d-33	N Jun.	H	HCI	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z):381[M+H]+
1d-34	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	無色結晶 融点:>300℃ MS・APCI(m/z):382[M+H]+
1d-35	N min.	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):395
1d-36	S N N	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 401

表 1 d (続き)

	R^2-X H N N N						
実施例 番号	R ² – X –	R ¹	塩	物性値など			
1d-37	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):423			
1d-38	N N N	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):429 [M+H]+			
1 d−39	CH3O-N-Min.	Ή	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):451 [M+H]+			
1d-40		Н	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):424			
1d-41	CH ₃	Н ,	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):438 [M+H]			
1d-42	CI—NNN-N-I	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):458 [M+H]			
1d-43	CH ₃ O√\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):454			
1 d-44		H	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):425			
1 d-45		H	2HC1	無色粉末 MS・APC! (m/z):426[M+H]+			

表 1 d (続き)

	R^2-X N N N N						
実施例 番号	R ² – X –	R ¹	塩	物性値など			
1d-46	N-CN-Min.	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):492 [M+H]+			
1 d-47	ON N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z):444 [M+H]+			
1 d-48		Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):438			
1d-49	H ₃ CM, N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	無色粉末 MS·APCI(m/z):466 [M+H]			
1d-50	H ₃ C CH ₃	Н	2HC1	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 494			
1d-51	N-Jun.	Н	HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 437			
1d-52		Н	マレ イン 酸	精製粉末 融点:180-183℃			
1d-53	NC N O	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 465			
1d-54	Br N O N	Н	HCI	精製粉末 MS·APCI (m/z):521,519			

表 1 d (続き)

	R^2-X H N N N						
実施例 番号	R 2 – X –	R ¹	塩	物性値など			
1d-55	O ₂ N O N N	Н	HCI	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 484			
1d-56	N-Jun.	H	HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):451			
1d-57		Н	HCI	精製粉末 MS·APCI (m/z) :460 [M+H]+			
1d-58	N N N	Н .	НС І	精製粉末 MS・APCI(m/z):416			
1d-59	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HC I	精製粉末 MS·APCI(m/z):458			
1d-60		Н	HC!	無色粉末 MS·APCI(m/z):452 [M+H]			
1d-61		H	2HC1	無色粉末 MS·APCI(m/z):453 [M+H]			
1d-62	S N N N	H	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):458 [M+H]			

表 1 d (続き)

R^2-X H N N N					
実施例 番号	R 2 – X –	R 1	塩	物性値など	
1 d-63	O N CH ₃ N	Н	HC1	無色粉末 MS·APCI(m/z):455 [M+H]	
1d-64		Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):461 [M+H]+	
1 d-65		H	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z):488[M+H]+	
1 d-66	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):467 [M+H]+	
1 d-67	CI N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	H	HCI ,	精製粉末 MS·APCI(m/z):500 [M+H]+	
1d-68		Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):481 [M+H]+	
1d-69	CH ₃	H	HCI	精製粉末 MS·APCI(m/z):494 [M+H]+	
1d-70	DO NO	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):482 [M+H]+	
1d-71		Н	HCI	精製粉末 MS·APCI(m/z):466 [M+H]+	

表 1d (続き)

	R^2-X-	¹ H N N	O NC	
実施例 番号	R ² – X –	R 1	塩	物性値など
1d-72	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 467 [M+H]+
1d-73	O N N N	H	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):472 [M+H]+
1d-74	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z): 514[M+H]+
1d-75	HO N	Н	HCI	精製粉末 MS·APCI (m/z) :377
- 1d-76	H ₃ C N	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 377
1d-77	CN N N	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):484 [M+H]
1d-78	H ₃ C-N N N	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):376
1d-79	H ₃ C N N	Н	HCI	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 420[M+H]+
1d-80	H ₃ C-N N N	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):419 [M+H]

表 1d (続き)

R^2-X H N N				
C3 ## /5)			NC	V
実施例 番号	R ² – X –	R ¹	塩	物性値など
1 d-81	H ₃ C O N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HCI	無色精製粉末 MS APCI (m/z) : 524 [M+H] +
1d-82	H ₃ C-O	Н	HCI	無色精製粉末 MS:APCI (m/z):453[M+H]+
1d-83	H ₃ C-O	H	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z):411 [M+H]+
1d-84	H ₃ C N O N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	無色精製粉末 MS APCI(m/z):481 [M+H]+
1 d-85	H ₃ C S N	Н	HCI	無色精製粉末 MS APCI(m/z):474 [M+H]+
1 d-86	но п	H	HC I	精製粉末 MS·APCI(m/z):411[M+H]+
1 d-87	H ₃ C O	H	HCI	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):411[M+H]+
1d-88	H ³ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	H	HCI	無色精製粉末 MS APCI (m/z):425[M+H]+
1 d-89	HO	H	HCI	無色粉末 MS APCI (m/z):397[M+H]+
1 d-90	H ₂ N-S	Н	フリ 一体	無色固体 MS·APCI(m/z):460[M+H]+
1d-91	H ₃ C-O	Н	HCI	無色粉末 MS APCI(m/z):425 [M+H]+

表 1 d (続き)

	R^2-X					
	R^2-X-	■N_	NC ¹			
実施例 番号	R ² — X —	R¹	塩	物性値など		
1 d-92	HO N MIN!	H	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):397 [M+H]		
1d-93	HN	H	HCI	精製粉末 MS·APCI(m/z):410		
1d-94		Н	HCI	精製粉末 MS·APCI(m/z):340 [M+H]		
1 d-95	NC.	Н	HCI	精製粉末 MS·APCI(m/z):365 [M+H]		
1 d-96	CI CI	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):374[M+H]		
1d-97	NO ₂ O	H	HCI	黄色粉末 MS·APCI(m/z):385[M+H]		
1d-98	H ₃ C CH ₃	Н	HC1	無色粉末 MS·APCl(m/z):382[M+H]		
1d-99		Н	HCI	精製粉末 MS・APCI(m/z):330 [M+H]		

表 1 d (続き)

	R^2-X	¹ ■H N.	0 	v^
		-11	NC [¶]	
実施例 番号	R 2 — X —	R۱	塩	物性値など
1d-100	S	Н	HCI	精製粉末 MS·APCI(m/z):346 [M+H]
1d-101	S on.	H	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):396 [M+H]
1d-102	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	無色粉末 MS·APCI(m/z):341[M+H]
1d-103	O_N-	Ме	HC1	精製粉末 MS·APCI(m/z):363 [M+H]
1d-104	H ³ C-O N N	Н	HC1.	無色粉末 MS·APCI(m/z):406[M+H]
1d-105	H ₃ C 0 N N	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):448[M+H]
1d-106	H ₃ C N N N	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):434[M+H]
1d-107		H	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):468[M+H]
1d-108	$0 \longrightarrow N \longrightarrow $	Н	HC1	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z):472 [M+H]
.1d-109	0=\rightarrow N_N_N, CH3	Н	HCI	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z):471 [M+H]

表 1d (続き)

	R^2-X				
			∨ NC	} /	
実施例 番号	R ² – X –	R¹	塩	物性値など	
1d-110	H ₃ C O N	Н	HCI	精製粉末 MS APCI (m/z):439 [M+H]+	
1d-111	H ₃ C O N	Н	HCI	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):425 [M+H]+	
1d-112	H ₃ C N	H	HC I	精製粉末 MS・APCI (m/z):453 [M+H]+	
1d-113	H ₃ C O H	H	HCI	無色精製粉末 MS・APCI (m/z):454 [M+H]+	
1d-114	H ₃ C H	H	HCI	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):438 [M+H]+	
1d-115		Н	2HC I	精製粉末 MS·APCI(m/z):480 [M+H]+	
1d-116	H ₃ C, N, CH ₃	Н	HCI	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):452 [M+H]+	
1d-117	NH ₂	Н	HCI	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):424 [M+H]+	
1d-118	HO HIN	Н	HCI	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):468 [M+H]+	
1d-119		Н	- HC I	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):478 [M+H]+	
1d-120		Н	HCI	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):494 [M+H]+	

表 1d (続き)

	R^2-X H N N					
実施例番号	R 2 – X –	R¹	NC 塩	物性値など		
1d-121	H ₂ N N	Н	2HC1	無色精製粉末 MS・APCI(m/z):410		
1d-122	N N N	Н	HCI	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):478[M+H]+		
1d-123	H ₃ C N N N	Н	HCI	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):452[M+H]+		
1d-124	H ₃ C H N	Н	HCI	無色精製粉末 MS·APCI(m/z):488[M+H]+		
1d-125	NC N	Н	HCI	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 406 [M+H]+		
1d-126	H ₃ C N	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):438 [M+H]		
1d-127	H ₃ C N N N	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z):467 [M+H]		
1d-128	H ₃ C N	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z):454 [M+H]		
1d-129	H ₃ C – S – M – N – N – N – N – N – N – N – N – N	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):474 [M+H]		
1d-130	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	無色粉末 MS·APCI(m/z):481 [M+H]		

表 1 d (続き)

	\mathbb{R}^{1} \mathbb{H} \mathbb{H} \mathbb{H}					
	R^2-X					
			V . NC			
実施例 番号	R 2 - X -	R ¹	塩	物性値など		
1d-131	H ₃ C O	H	2HC1	無色粉末 MS·APCI(m/z):424 [M+H]		
	H ₃ C N					
1d-132	H ₃ C N N N	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):438 [M+H]		
1d-133	H ₃ C, N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HCI	黄褐色粉末 MS・APCI (m/z):467 [M+H]		
1d-134	H ₃ C O N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):454 [M+H]		
1d-135	H ₃ C, O N N	Н	HC I	無色粉末 MS・APCI (m/z):474 [M+H]		
1d-136	H ₃ C-N N N	Н	2HC1	淡褐色粉末 MS・APCI (m/z):481 [M+H]		
1d-137	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC1	無色粉末 MS·APCI(m/z):424 [M+H]		
1d-138	H ₃ C N O N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	2HC I	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z):468 [M+H]+		
1d-139	H ₃ C N Jun.	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z):411 [M+H]+		
1d-140	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z):468[M+H]+		
1d-141	H ₃ C-O N N	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):469 [M+H]		

表 1d (続き)

	R^2-X H N N N					
実施例番号	R 2 – X –	R ¹	塩	物性値など		
1d-142	H ₃ C-N	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z): 468 [M+H]+		
1d-143	H ³ C N		HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):469[M+H]+		
1d-144	но	Н	HCI	精製粉末 MS・APCI (m/z):363 [M+H]+		
1 d−145	ON-O	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z):349 [M+H]+		
1d-146	N	Н	HCI	精製粉末 MS·APCI (m/z):381 [M+H]+		
1d-147	HO	Н	HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):425 [M+H]+		
1d-148		Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):425 [M+H]+		
1d-149		H	2HC1	無色樹脂状 MS・APCI (m/z):430 [M+H]+		
1d-150	HO	H	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z):439 [M+H]+		

105

表 1d (続き)

	R^2-X-	R ¹ H ■ N	O NO	-N
実施例 番号	R ² – X –	R¹	塩	物性値など
1d-151	CH_3	Н	2HC I	精製粉末 MS·APCI(m/z):438 [M+H]+
1d-152		Н	2HC I	無色粉末 MS·APCI (m/z):438 [M+H]+

表 2

		n1		
0.70	R^2-X-	R/IIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIII	''' 🗸	O N
chatte (D)		J		NC ^V
実施例 番号	R ² – X –	R¹	塩	物性値など
2-1	NC NC	Me	2HC I	精製粉末 MS·APCI(m/z):366
2-2	NC NIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIII	Me	2HC I	精製粉末 MS・APCI(m/z):366
2-3	NC-\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Me	2HC1	精製粉末 MS·APCI(m/z):366
2-4	NC — H	Ме	2HC1	精製粉末 MS・APCI (m/z) :366
2-5	N _M ,	Me	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):366
2-6	H ₃ C ^O N ^W H	Me	2HC1	精製粉末 MS·APCI(m/z):371
2-7	F Nm. H	Me	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):359
2-8	N _M ,	Me	2HC1	精製粉末 MS・APCI(m/z):347

107

表 3

R^2-X H N N N					
実施例 番号	R 2 — X —	R 1	塩	物性値など	
3-1	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	H	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 370[M+H]+	
3-2	N CH ₃ O	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 370 [M+H]+	
3-3	N H	H	2HC1	無色粉末 MS・APCI(m/z):357 [M+H]+	
3-4	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	H	2HC1	樹脂状 MS·APCI (m/z) : 371 [M+H]+	
3-5	N H N N N N N N N N N N N N N N N N N N	H	2HC1	樹脂状 MS·APCI (m/z) : 371 [M+H]+	
3-6	H ₃ C H	Н	2HC1	樹脂状 MS・APCI(m/z):400 [M+H]+	

表 3 (続き)

R^2-X H N N N						
実施例 番号	R ² – X –	R 1	塩	物性値など		
3–7	N O	Н	2HC I	樹脂状 MS・APCI(m/z):384 [M+H]+		
3-8	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н.	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 337 [M+H]+		
3-9	H ₃ C N	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):335 [M+H]+		
3-10	но-См	Н	HC I	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z):363 [M+H]+		
3–11	H ₃ C-N N N N	Н	2HC1	無色粉末 MS·APCI(m/z):362 [M+H]+		
3–12	OCH ₃ OCH ₃ OCH ₃ O	H	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):455 [M+H]+		

表 4

		<u> </u>	4			
	R^2-X H N N N N					
実施例 ·番号	R 2 – X –	R ¹	塩	物性値など		
4-1	O_2N N N N N N N N N N	Н	2HC1	淡黄色粉末 MS·APCI (m/z):391 [M+H]+		
4-2	N, H	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 346 [M+H]+		
4-3	$NC \stackrel{N}{\underbrace{\hspace{1cm}}_{N}} \stackrel$	Н	2HC1	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z):371 [M+H]+		
4-4	$F \leftarrow N$	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI(m/z):414[M+H]+		
4-5	$N \longrightarrow N_{M_i}$	Н	HCI	無色粉末 融点: >300℃ MS・APC1 (m/z) : 347 [M+H]+		
4-6	$\operatorname{Br} = \bigvee_{N} \bigvee_{M} \bigvee_{M} W_{MN}$	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z): 425 427 [M+H]+		
4-7	H ₃ C S N N	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI(m/z):393 [M+H]+		
4-8	CI - N H MW	Н	2HC1	無色粉末 MS·APCI (m/z) :381		
4-9		Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):352 [M+H]+		
4-10	O_2N N N N	H	2HC1	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z):391 [M+H]+		
4-11	O_2N O_{N} O_{N}	H	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 392 [M+H]+		

表 4 (続き)

Γ	D1					
	R^2-X H O N S					
実施例 番号	R 2 – X –	R ¹	塩	NC [▼] 物性値など		
4-12	NC NO OIII.	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):372[M+H]+		
4-13	$Br = N O_{III}$	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):426[M+H]+		
4-14		Н	HCI	無色粉末 MS・APCI(m/z):382[M+H]+		
4-15	H ₃ C N O	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 394[M+H]+		
4-16		Н	HC1	無色粉末 融点:80℃~(分解) MS・APCI (m/z):348 [M+H]+		
4-17		Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 414 [M+H]+		
4–18	O ₂ N-___\Olivi	Н	HCI	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 391 [M+H]+		
4-19	N=NH NH.	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI(m/z):374 [M+H]+		
4-20	H ₂ N Min. O	Н	HCI	無色精製粉末 MS・APCI (m/z) : 297 [M+H] +		
4-21	CH ₃ H ₃ C ^{-N} N O	H	HC I	精製粉末 MS・APCI(m/z):325[M+H]+		
4-22	H ₃ C O N	Н	HCI	無色精製粉末 MS・APCI(m/z):397[M+H]+		

表 4 (続き)

	R^2-X H N N S						
実施例番号	R 2 – X –	R ¹	NC [▼] 塩	物性値など			
4-23	H ₃ C O N N	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):438[M+H]+			
4-24	H ₃ C-0 N	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):423[M+H]+			
4-25	H ₃ C-0	Н	HCI	無色精製粉末 MS・APCI (m/z):471 [M+H]+			
4-26	O_N_M	Н	НСІ	無色粉末 MS·APCI(m/z):367[M+H]+			
4-27	N Jun.	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):351 [M+H]+			
4-28	D N	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):399[M+H]+			
4-29	H ₂ N N	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):414[M+H]+			
4-30	но	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):429[M+H]+			
4-31	O ₂ N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z):444[M+H]+			
4-32	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI (m/z):486 [M+H]+			

表 5

	R^2-X NH_2						
参考例 番号	R 2 — X —	R ¹	塩	物性値など			
3-1	0 ₂ N-\(\bigce_N \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	Н	フリー 体	黄色結晶 融点:156-158℃			
3-2	N H H	Н	フリー 体	淡褐色結晶 融点:110-122℃			
3-3	NC NH	Н	フリー 体	無色結晶 融点:152-154℃			
3-4	$F \xrightarrow{F} N H^{WW}$	Н	フリー 体	淡褐色結晶 融点:77-80℃			
3-5	NH H	Н	フリー 体	淡黄色針状晶 融点:107-108℃			
3-6	$\bigvee_{N}^{NO_2} N^{W^{i}}$	Н	フリー 体	黄色針状晶 融点:84℃~			
3-7	N H	Н	フリー 体	無色結晶 融点:128-129℃			
3-8	Br—Nuru.	Н	フリー 体	無色結晶 融点:140-141℃			
3-9	H ₃ C N N	Н	フリー 体	淡黄色結晶 融点:116-118℃			
3-10	$CI \longrightarrow N H_{M_{m_i}}$	Н	2HC I	無色結晶 融点:〉300℃			
3-11	N——H	Н	フリ ー 体	淡黄色針状晶 融点:92-94℃			
3–12	C. Hun.	Н	フリー 体	褐色結晶 融点:120-123℃			

113

表 5 (続き)

参考例 番号	R 2 - X -	R ¹	塩	物性値など
3-13	CI N N	Н	フリー 体	粉末 MS・APCI (m/z) : 228, 226
3–14	N H N N	Н	フリー 体	油状 MS·APCI (m/z) : 228, 226
3-15	CI N N	Н	フリー 体	油状 MS·APCI (m/z) : 228, 226
3-16	N N N N	Н	フリー 体	油状物
3-17	F F N H	Н	フリー 体	粉末 MS・APCI (m/z) : 261
3-18	H ₃ C N	Н	フリー 体	油状 MS·APCI (m/z) :221
3-19	N CN	Н	フリー 体	粉末 MS·APCI (m/z) : 218
3-20	N CN	H	フリー 体	粉末 MS·APCI (m/z) : 218
3-21	H ₃ C S	Н	フリー 体	黄色油状物 MS・APCI(m/z): 239 [M+H]+
3-22	H ₃ C S	Н	フリー 体	黄色泡状物 MS・APCI(m/z): 311 [M+H] +
3-23	CH ₃ N CI N H ₃ C_OOO H	Н	フリー 体	黄色油状物 MS・APCI(m/z): 312 [M+H]+
3-24	H ₂ C^OOO	Н	フリー 体	無色油状物
3-25	H ₃ C O O	Н	フリー 体	無色油状物

表 5 (続き)

参考例 番号	R 2 – X –	R¹	塩	物性値など
3-26		Н	フリ	粉末
		•	一体	
	N'N N'N'			MS - APCI (m/z) : 269
3-27	. ()	Н	フリ	黄色油状物
	N-N N-N		一体	MS·APCI (m/z) :259[M+H]+
3-28	H ₃ C	Н	フリ	油状
	NO ₂		一体	MS - APCI (m/z) : 250
3-29	NO ₂	Н	フリ	粉末
	H N _{III} ,		一体	MS · APCI (m/z) : 236
3-30		Н	フリ	粉末
	F CN NW		一体	MS - APCI (m/z) : 234
. 3-31	F	Н	フリ	油状
	CN H N _M ,		一体	MS·APCI (m/z) :234
3-32		Н	フリ	粉末
-	F CN H		一体	MS · APCI (m/z) : 284
3-33		Н	フリ	粉末
	H ₂ N CN N		一体	MS · APCI (m/z) : 231
3-34	NC	Н	フリ	粉末
	F N''''		一体	MS·APCI (m/z) :234
3-35		Н	フリ	淡褐色結晶
	Nu.		一体	融点:99-102℃
	I N CN			MS · APCI (m/z) : 216 [M+H]
3-36	F CN	Н	フリ	黄色樹脂状
			一体	MS · APCI (m/z) : 234 [M+H]
	H N _{III} ,			The same of the sa
3-37	Br CN	Н	フリ	淡赤褐色粉末
			一体	MS · APCI (m/z) : 296,
	H Nin,			294 [M+H]
3-38		Н	フリ	淡赤褐色粉末
	H³C O NIII		一体	MS · APCI (m/z) : 246 [M+H]
	CN H			

表 5 (続き)

参考例 番号	R1-X-Y-	R ²	塩	物性値など
3-39	S N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリー 体	油状物
3-40	N NW	Н	フリー 体	油状物
3-41	O ₂ N — H	Н	フリー 体	黄色結晶 融点:135-136.5℃
3-42	NH ₂	H	フリー 体	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 242[M+H]+
3-43	F F NO.	Н	フリー [・] 体	黄色結晶 融点:81.5-83.5℃
3-44	H ₃ C O Nimin NO ₂	Н	フリー 体	赤色液体 MS・APCI(m/z):266 [M+H]
3-45	NO ₂	H	フリー 体	暗赤色粉末 MS·APCI(m/z):253[M+H]
3-46	CI N':N H	Н	フリー 体	粉末 MS・APCI (m/z):229,227
3-47	N HW	Н	フリー 体	油状物
3-48	N ₂ N H	Н	フリー 体	粉末 MS·APCI (m/z) :193
3-49	No N	Н	フリー 体	油状物
3-50	H ₂ C O O	Н	フリー 体	無色油状物

表 5 (続き)

参考例 番号	R 2 - X -	R 1	塩	物性値など
3-51	H ₂ C O O O	Н	フリー 体	無色油状物
3-52	H³C O O O N	Н	フリー 体	無色油状物
3-53	H ₃ C N O	Н	フリー 体	黄色油状物
3-54		Н	フリー 体	無色油状物
3-55	H ₃ C, N, CH ₃	Н	フリー 体	無色油状物
3-56	H ₃ C — S N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリー 体	黄色油状物
3-57	H ₃ C- _S N N N N N	Н	フリー 体	無色泡状物
3-58	H ₃ C-S N H ₃ C-N H ₃ C-N	Н	フリー 体	無色油状物
3-59		Н	フリー 体	無色油状物

表 5 (続き)

参考例 番号	R ² – X –	R ¹	塩	物性値など
4	O_2N N N N N	Н	フリー 体	淡黄色固体 融点: 153-155℃
5-1	NO ₂	Н	2HC1	黄色結晶 融点:219-222℃
5-2	NC——NH	Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 217 [M+H]+
5-3	CN N H	Н	2HC1	無色結晶 融点:215-218℃
5-4	N H	Н	2HC1	無色結晶 融点:245-250℃
5-5	$Br \longrightarrow N \longrightarrow N$	Н	2HC1	無色結晶 融点:303℃
5-6	H ₃ C N N	H	2HC I	黄色結晶 融点:234-237℃
7–1		Ме	フリー 体	無色結晶 融点:121-123℃
7-2	O_2N N N N N N N N N N	Ме	フリー 体	黄色結晶 融点:164-166℃
7-3		Ме	フリー 体	黄色結晶 融点:40-43℃
7-4	$NC - \bigvee_{H} H$	Ме		淡黄色結晶 融点:147-148℃
7-5	∑N H	Ме	体 ·	無色結晶 融点:111~112℃
7–6	O_2N	Ме		淡褐色結晶 融点:121-124℃
7-7	$\bigvee_{=_{N}^{NO_{2}}}^{NO_{2}}$	Ме		黄色結晶 融点:58-59℃

表 5 (続き)

参考例 番号	R 2 – X –	R ¹	塩	物性値など
7-8	NC NC H	Ме	フリー 体	無色結晶 融点:182-184℃
7-9	CN N	Ме	フリ 一体	淡褐色結晶 融点:76-79℃
7–10	NO ₂	CH₂OH	2HC1	淡黄色固体 MS·APCI (m/z):267[M+H]+
7-11	CN H	CH₂OH	2HC1	無色固体 MS·APCI (m/z):247[M+H]+
7–12	O_2N N N N N N N N N N	CH₂OH	2HC1	黄色粉末 MS・APCI (m/z):267 [M+H]+
7–13	$NC - \bigvee_{i=1}^{N} H_{i,i,i}$	CH₂OH	フリ 一体	無色油状 MS·APCI (m/z):247[M+H]+
7-14	S-\(\bigwight\) H''.	CH₂OH	2HC1	淡黄色固体 MS・APCI (m/z):269[M+H]+
7-15	$NC \longrightarrow N$	CH₂OH	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z):247[M+H]+
7-16	CN N H	CH₂OH	2HC1	無色固体 MS・APCI (m/z):247[M+H]+
7-17	O_2N N N N N	CH₂OH	2HC1	黄色粉末 MS・APCI (m/z):267[M+H]+
7-18	NO_2 NO_2 NO_2 NO_2	CH₂OH	2HC1	淡黄色固体 MS・APCI (m/z):267[M+H]+

表 5 (続き)

参考例 番号	R 2 - X -	R ¹	塩	物性値など
7-19	N= N	Me	2HC1	無色樹脂状 MS・APCl (m/z):207 [M+H]+
. 7–20	N _{III} ,	Me	フリー体	粉末 MS・APCI(m/z):311
7-21	E ZH	Me		
7-22	H ² C _O	Me		
7-23	E NEW Y	Me	-	
8-1		Н	フリー 体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z):207 [M+H]+
8-2	$Br - \left(\begin{array}{c} N \\ N \\ CH_3 \end{array}\right)$	H	フリー 体	無色結晶 融点:109-112℃
8-3	N—N—N,,,	H	フリー 体	淡褐色樹脂状 MS·APCI(m/z):207 [M+H]+
8-4	$NC - NU^{-1}$ CH_3	Н	フリー 体	無色結晶 融点:85-87℃

表 6

$R^2-X NH_2$							
参考例 番号	R 2 – X –	R¹	塩	物性値など			
9-1	O_2N \longrightarrow $O^{M^{1}}$	Н	HCI	無色結晶 融点: 271℃			
9-2	NC NC N	H	HCI	無色結晶 融点:289℃			
9–3	$F \longrightarrow N$	H	HCI	無色結晶 融点:253-254℃			
9-4	NO ₂	Н	HC1	淡黄色結晶 融点:230℃			
9-5	CN Om.	Н	フリ 一体	無色結晶 融点:70-72℃			
9-6	N- Oi	Н	フリ 一体	無色結晶 融点:58-59℃			
9-7	Br—\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	HCI	無色結晶 融点:284℃(分解)			
9-8		Н	HCI	無色結晶 融点:279-280℃(分解)			
9–9	H ₃ C N	Н	HCI	無色結晶 融点:275℃(分解)			
9-10	H ₃ C N	Н	HCI	無色結晶 融点:275-276℃(分解)			
9-11		Н	HCI	無色結晶 融点:194℃			
9-12		Н	フリ 一体	淡黄色結晶 融点:222-223℃			

表 6 (続き)

参考例 番号	R 2 - X -	R 1	塩	物性値など
9-13		Н	フリ	結晶
			一体	融点:91-94℃
	CI N Ollu		i	MS · APCI (m/z) : 229, 227
9-14	CI	Н	フリ	粉末
	N Om.		一体	MS - APCI (m/z) : 229, 227
9-15	CH₃ .	Н	フリ	粉末
	0		一体	MS · APCI (m/z) : 223
	N Olin.	<u>.</u>		
9-16		Н	フリ	粉末
	N Our.		一体	MS · APCI (m/z) : 193
9-17	Cl	Н	フリ	粉末
"			一体	MS · APC1 (m/z) : 229, 227
0.10	N Om.			
9-18		H	·	
	H³C ON OIII.			
9-19	й⊗й	Н	フリ	油状物
	On.		一体	
9-20	N_	Н		
	CI N OIII.			
9-21	N CN	Н		
3 21		"	į	
	N N Ohn.			
9-22	H₃C−s	Н	フリー	無色粉末
	N N		一体	MS · APCI (m/z) : 240 (M +H
0.00	◇ '0''	11		+) +
9-23	F N OW.	Н		A
	F F N 'O''			
9-24	H ₃ C N	Н	フリ	粉末
	N On.		一体	MS · APCI (m/z) : 222
9-25	N CN	Н	フリ・	油状
3 20		'' .	一体	
	N \ Om.			
9-26	Cl	Н	フリ	粉末
	N. N. Ohn.		一体	MS · APCI (m/z) : 262, 260
9-27		Н	フリ	粉末
	N. V.	-	一体	MS · APCI (m/z) : 194
	N. N. Om.			

表 6 (続き)

参考例 番号	R 2 – X –	R ¹	塩	物性値など
9-28	H ₃ C N O H ₃ C CH ₃	Н	フリ 一体	油状 MS·APCI (m/z) : 320
9-29	Br N Om"	H	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z):356,354
9-30	N. N. OHI	Н	フリ 一体	粉末 MS·APCI (m/z) : 270
9-31	N Om.	Н	フリ 一体	粉末 MS・APCI (m/z) : 243
9-32	N Om.	Н	フリー体	油状物
9-33	NO ₂	Н	フリ 一体	粉末 MS·APCI (m/z) : 237
9-34	Om.	Н	HCI	無色結晶 融点:215-218℃ MS・APCI(m/z):217[M+H]
9-35	F CN	H	フリ 一体	黄色油状物
9-36	CN F	Н	フリ 一体	黄色油状物
9-37	F CN	H	フリ 一体	黄色油状物
9-38	NC F	Н	フリ 一体	無色油状物
9-39	F CN	Н	フリ 一体	無色油状物
9-40	H ³ C CN	Н	HCI	無色結晶 融点:253-254℃ MS·APCI(m/z):231[M+H]

表 6 (続き)

参考例 番号	R 2 - X -	R ¹	塩	物性値など
9-41	F CN	Н	HCI	薄緑色 融点:270-285℃ MS・APCI(m/z):235[M+H]
9-42	Br CN	Н	HC1	無色結晶 融点:283-284℃ MS・APCI(m/z):297, 295[M+H]
9-43	H³C ON	H	HCI	無色結晶 融点:246-247℃ MS・APCI(m/z):247[M+H]
9-44	CI CN	Н	HCI	無色結晶 融点:285-294℃ MS・APCI(m/z):251[M+H]
9-45	Br OW.	H	HCI	無色結晶 融点:>300℃ MS·APCI(m/z):297, 295[M+H]
9-46	~N N N N	Н	フリ 一体	淡褐色半固形状物 MS·APCI(m/z):194 [M+H] IR(cm-1):3351
9-47	0 ₂ N-\(\bigc\)	Н	HCI	黄褐色結晶 融点: 238-240℃
9-48	NH ₂	H	HCI	淡褐色結晶 融点:180℃(分解)
9–49	H ₂ C ₂ C ₃	Н	フリ 一体	·
9-50	H ₃ C _{-N} -CH ₃	H	フリ 一体	
9-51	H ₂ C _N H	Н	フリ 一体	
9-52	H ₁ C~	H	フリ 一体	
9-53	H,C,O	Н	フリ 一体	

表 6 (続き)

参考例 番号	R 2 - X -	R ¹	塩	物性値など
9-54	H ₂ C O	Н	フリ 一体	
9–,55	H ₃ C, N O	Н	フリー体	
9-56	H ₂ C. _N - CH ₃	Н	フリ 一体	
9-57	H ₃ C, N CH ₃	Н	フリ 一体	
9-58	O_2N-	Н	HC I	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z): 238 [M+H]+
9-59	NC——N	Н	HC I	無色粉末 MS・APCI (m/z):218 [M+H]+
9-60	F F O	Н	HCI	無色結晶 融点:234-235℃(分解)
9-61	CN N	Н	HCI	無色結晶 融点:126℃
9-62	$Br - \bigvee_{N}^{N} - O^{\checkmark}$	Н	HC I	淡黄色結晶 融点:206-207℃(分解)
9-63	H ₃ C N O	Н	HCI	淡黄色結晶 融点:148-150℃(分解)
9-64	N- O	Н	HCI	無色結晶 融点:189-191℃(分解)

125

表 6 (続き)

参考例 番号	R 2 - X -	R ¹	塩	物性値など
10-2	NO ₂	Ме	フリ 一体	無色液体 MS·APCI(m/z):252[M+H]+
10-3	NC-\(\bigc_N\)-\(\delta^{\text{id}}_{\text{NC}}\)	Ме	フリ 一体	無色結晶 融点:73-76℃
10-4	NO ₂	Ме	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z):252 [M+H]+
10-5	NC-NC-N	Ме	フリ 一体	無色結晶 融点:88-89℃
10-6	O_2N — O_2 N— O_3	Ме	フリ 一体	無色結晶 融点:90-94℃
10-7	$Br \longrightarrow N$	Ме.	フリ. 一体	無色結晶 融点:97-100℃
10-8	O H ₂ N	Ме	フリ 一体	無色結晶 融点:150-154℃

表 7

$R^2-X NH_2$						
参考例 番号	R ² – X –	R ¹	塩	物性値など		
11-1	CH ₃	Н	НСІ	無色固体 融点:150-153℃ MS·APCI(m/z):247[M+H]+		
11-2	N= N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N	Н	2HC1	無色結晶 融点:294-295℃		
11-3	$ \bigcirc \stackrel{O}{\longrightarrow} \stackrel{N}{\longrightarrow} \stackrel{N}{\longrightarrow} $	Н	フリ 一体	無色結晶 融点:185. 5-186℃		
11-4	NH O	Н	HCI	無色固体 融点:>300℃ MS・APCI (m/z):219[M+H]+		
11-5	N-N-M	Н	フリ 一体	無色固体 融点:163-166℃		
11-6	CH ₃	Н	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z):239 [M+H]		
11-7	CH ₃	Н	フリ 一体	無色液体 MS·APCI(m/z):262 [M+H]		
11-8	N CH3	Н	フリ 一体	無色液体		
11-9	CH ₃	H	フリ 一体	無色液体		
. 11–10	H ₃ C N N N N O	Н	フリ 一体	液体 MS·APCI(m/z):171 [M+H]		

表 7 (続き)

参考例 番号	R 2 - X -	R ¹	塩	物性値など
11-11	H ₃ C N	Н	フリ 一体	淡黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 213
11-12	H ₃ C CH ₃	Н	フリ 一体	無色油状 MS・APCI (m/z) : 241 [M+H]+
11-13	H_3C H_3C N O	Н	フリー体	淡黄色油状物 MS・APCI(m/z):213
11-14	H ₃ C N hun.	Н	HCI	無色液体 MS・APCI (m/z) : 227[M+H]+
11-15	H ₃ C N	H	フリー体	淡黄色油状物 MS·APCI(m/z):229
11-16	H ₃ C N	Н	フリ 一体	無色油状 MS・APCI (m/z) : 253 [M+H]+
11-17	H ₂ N	Ŧ	HI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 143[M+H]+
11-18	H³C N Nu	H	フリ 一体	無色結晶 MS·APCI (m/z):157
11-19	$^{\mathrm{H}_{3}\mathrm{C}}$ $\stackrel{\mathrm{H}}{\sim}$ $^{\mathrm{N}}$ $^{\mathrm{M}_{\mathrm{H}_{1}}}$	Н	フリー体	無色結晶 MS・APCI(m/z):171
11-20	H ₃ C N	H	フリ 一体	無色結晶 MS・APCI (m/z) :199
11-21	H ₃ C N N CH ₃ O	H	フリ 一体	無色結晶 MS・APCI (m/z) : 185
11-22	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	H	フリ 一体	無色結晶 融点:142℃ (分解) MS・APCI(m/z): 199[M+H]+

表 7 (続き)

参考例 番号	R 2 - X -	R ¹	塩	物性値など
11-23	H ₃ C N	Н	フリ 一体	無色油状物 MS·APCI (m/z) : 185
11-24	H ₃ C N	Н	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) :199
11-25	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 229 [M+H]+
11-26	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z):229[M+H]+
11-27	H ₃ C H ₃ C	Н	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z):243 [M+H]+
11-28	H ₃ C O N N N O	Н	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 215
11-29	HO N	Н	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 215
11-30	H ₃ C O N	Н	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z):229[M+H]+
11-31	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z):271 [M+H]+
11-32	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z):243 [M+H]+
11-33	H ₃ C N	H	フリ 一体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z):197[M+H]+
11-34	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
11-35	H ₃ C N N	Н	フリ 一体	淡褐色樹脂状
11-36	H ₃ C N	Н	フリ 一体	淡褐色樹脂状

表 7 (続き)

参考例 番号	R 2 - X -	R¹	塩	物性値など
11-37	H ₃ C N	Н	フリ 一体	淡褐色樹脂状
11-38	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	淡褐色樹脂状

表 8

$R^2-X NH_2$							
参考例 番号	R 2 – X –	R ¹	塩	物性値など			
12-1	N Jun.	Н	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z):197 [M+H]+			
12-2	HO	Н	フリー	無色液体			
12-3	H ₃ C O N O	Н	フリー 体	淡黄色油状物 MS・APCI(m/z):241			
12-4	N-Jii	Н	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z):225 [M+H]+			
12-5	N N N	Н	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z):211 [M+H]+			
12-6	H³C— N O N N N N N N N N N N N	Н	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z):225 [M+H]+			
12-7	H ₃ C CH ₃	#	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z):239 [M+H]+			
12-8	H ₃ C CH ₃ N	Н	フリー 体	無色液体 MS·APCI (m/z) : 267[M+H]+			

表 8 (続き)

参考例 番号	R ² – X –	R ¹	塩	物性値など
12-9	H ₃ C N	Н	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z): 269[M+H]+
12-10	H ₂ N O N O	Н	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 254
12-11	H ₂ N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	H	HCI	無色油状 MS·APCI (m/z) : 254 [M+H]+
12-12	H_3C N	Н .	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 254[M+H]+
12-13	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HCI	無色樹脂状 MS・APCI(m/z):310 [M+H]+
12-14	H_3C N N N	Н	フリ 一体	無色固体 MS·APCI (m/z):240
12-15	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	H	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 254[M+H]+
12-16	H_3C N N N N N N	H	2HC1	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 268[M+H]+
12-17	HO N N N	H	2HC1	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 256[M+H]+
12-18	H ₃ C N N N	Н	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI(m/z):254 [M+H]
12-19	H³C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	無色固体 融点:93-96℃
12-20	H_3C N	Н	フリ 一 体	無色固体 融点:242-245℃

表 8 (続き)

参考例 番号	R 2 – X –	R ¹	塩	物性値など
12-21	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	無色液体 MS·APCI (m/z) : 282 [M+H]
12-22	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	. Н	フリ 一体	無色固体 融点:173-176℃
12-23	H ₃ C N N	Н	フリ 一体	無色固体 融点:135-137℃
12-24	H ₃ C O N N N	Н	フリ 一体	無色結晶 融点:90-92℃
12-25	H ₃ C \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	フリ 一体	無色結晶 融点:152-153℃
12-26	H ₃ C//,,	Н	フリ 一体	無色液体 MS・APCI(m/z):241 [M+H]
12-27	O N Jun.	Н	フリ 一体	無色結晶 融点:75-80℃
12-28	N-Jui.	Н	フリ 一体	無色結晶 融点:170-173℃
12-29	O ₂ N N N	H	フリ 一体	無色油状 MS・APCI(m/z):290 [M+H]+
12-30	N Jun.	Н	HCI	淡褐色固体 融点:230-233℃
12-31	N O N IN.	Н	2HC1	淡黄色固体 MS・APCI(m/z): 246 [M+H] +
12-32	N Inim	Н	フリ 一体	無色固体 融点:150-155℃

表 8 (続き)

参考例 番号	R2-X-	R ¹	塩	物性値など
12-33	S N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	無色固体 融点:65-69℃
12-34	N-1	Н	フリ 一体	無色固体 融点:166-170℃
12-35		Н	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI(m/z):293 [M+H]+
12-36	CH ₃ O— N— N	H	フリー体	無色粉末 MS・APCI(m/z):315 [M+H]+
12-37		Н	フリ 一体	無色固体 融点:185-189℃
12-38	\sim	Н	フリ 一体	無色液体 MS-APCI(m/z):302 [M+H]
12-39	CI-NN-NO	Н	フリ 一体	無色結晶 融点:131-132℃
12-40	CH ₃ O-NN-N	Н	フリ 一 体	無色固体 融点:81-83℃
12-41		Н	フリ 一体	無色固体 融点:185-189℃
12-42		Н	2HC1	無色粉末 MS・APCI(m/z): 290[M+H]+
12-43		H	HCI	無色固体 MS・APCI (m/z) : 356[M+H]+

表 8 (続き)

表 8 (続き)				
参考例 番号	R ² -X	R ¹	塩	物性値など
12-44	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	無色結晶 融点:59-60℃
12-45	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z) : 302
12-46	H ₃ C _M , N N N O	Н	フリ 一体	無色液体 MS·APCI (m/z) :330 [M+H]
12-47	N-Im.	Н	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 301
12-48	H ₃ C CH ₃	Н.	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z) : 358
12-49		Н	フリ 一体	無色結晶 融点:120-121℃
12-50	NC-NO NO	Н	フリ 一体	淡黄色結晶 融点:119-120℃
12-51	Br NO N-MIN.	Н	フリ 一体	無色結晶 融点:144-145℃
12-52	O ₂ N-\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	Н	フリ 一体	黄色結晶 融点:140-141℃
12-53	N-Mir.	Н	フリ 一体	無色結晶 融点:110-111℃
12-54		H	HCI	無色結晶 融点:97-℃ MS・APCI(m/z):324 [M+H]+
12-55	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	無色固体 融点:245-248℃

表 8 (続き)

45 1.454	 	(WC	 	, ————————————————————————————————————
参考例 番号	R ² – X –	R ¹	塩	物性値など
12-56	O N N Jun.	Н	フリ 一体	無色固体 融点:202-205℃
12-57	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	無色結晶 融点:150-153℃
12-58	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	H	フリー体 .	無色液体 MS・APCI(m/z):317 [M+H]
12-59	S N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリー体	無色結晶 _. 融点:158-162℃
12-60	CH ₃	Н	フリ 一体	無色液体 MS・APCI(m/z):319 [M+H]
12-61		Н	HC I	無色粉末 MS・APCI(m/z):325 [M+H]+
12-62		Н	フリ 一体	無色結晶 融点:148-150℃
12-63	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI(m/z):331 [M+H]+
12-64	CI—NH NI	Н	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z):364 [M+H]+
12-65	CH ₃	Н	フリー体	無色油状物 MS・APCI(m/z):345 [M+H]+
12-66	CH ₃	Н	フリー体	無色油状 MS・APCI (m/z) : 358 [M+H]+
12-67		Н	フリ 一体	無色結晶 融点:70℃

表 8 (続き)

	R ² —X—	$\overline{}$	R ¹	2
参考例 番号	R ² – X –	R ¹	塩	物性値など
12-68	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	無色結晶 融点:188-190℃
12-69	N O N O N O N O N O N O N O N O N O N O	Н	2HC I	無色結晶 融点:180℃(分解) MS・APCI(m/z):331 [M+H]+
12-70		H	フリー体	微褐色結晶 融点:214-216℃
12-71		Н	フリ 一体	無色液体 MS·APCI (m/z):378[M+H]+
12-72	S_N_hm.	Н	HCI	無色粉末 MS・APCI (m/z):229 [M+H]+
12-73	HO N WIN.	H	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 241
12-74	H³C O N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	無色結晶 MS·APCI (m/z) : 241
12-75	HN N Mm.	Н	フリ 一体	
12-76	H ₃ C-N N	Н	フリ 一体	無色油状物 MS·APCI (m/z) : 240
12-77	H ₂ C N N N	Н	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z):284[M+H]+
12-78	H ₃ C-N N N	H	フリー体	淡黄色結晶 融点:99-104℃ MS·APCI (m/z):283[M+H]+
12-79	H ₂ C~O ₂ —O^O	Н	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 389 [M+H] +

表 8 (続き)

\$\$.32/E()		1		<u> </u>
参考例 番号	R 2 - X -	R¹	塩	物性値など
12-80	H ₃ C-O	Н	フリ	無色樹脂状
	N-Min.		一体	MS · APC! (m/z) : 317 [M+H] +
12-81	H ₃ C-0	Н	フリ	無色粉末
	L'Ayu.		一体	MS · APCI (m/z) : 275 [M+H] +
	. ~			
12-82	H ₂ N	H	フリ	無色泡状物
	N Mun.		一体	
12-83	0	Н	フリ	 淡褐色樹脂状
12-03	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	17		次枸巳倒加入
	H ₃ C, N,		一体	
12-84	9 H	Н	フリ	淡褐色樹脂状
	H ₃ C S N		一体	
10.05	0	111		'사 사리 소. #1.0는(1.)
12-85	N-Mun.	H	フリ	淡褐色樹脂状
	HO N		一体	
12-86	0	Н	フリ	無色粉末
	H ₃ C N M	''	一体	MS · APCI (m/z) : 275 [M+H] +
	ö			
12-87	H ₃ C N N N	Н	フリ	無色粉末
			一体	MS·APC1 (m/z) : 289 [M+H] +
12-88	110	Н	HCI	無色固体
55	HO N Jun.	''		MS·APCI (m/z):261 [M+H]+
	₩ Ö	ļ.,.		
12-89		` H	HCI	無色固体
:	H ₂ N-S		!	融点:277-279℃
	0			MS · APCI (m/z) : 324 [M+H]+
12-90		Н	HCI	無色固体
	HC-O			MS-APCI (m/z) :289 [M+H]+
	H₃C, Ó Ö			
12-91	0	Н	フリ	無色結晶
	Ŋ		一体	MS · APCI (m/z) : 274
	J. W. W.			
	V 8			
12-92		Н	フリ	淡褐色樹脂状
	H³C C		一体	
12-93	-	Н	フリ	
12-33	H ₃ C N N	n		水型 CT约用1人
			一体	

表 8 (続き)

参考例	D 2 V	D 1	14-	44-14-1+-1
番号	R ² – X –	R ¹	塩	物性値など
12-94	H ₃ C O	Н	フリ	淡褐色樹脂状
1	H ₃ C		一体	
12-95		Н	フリ	淡褐色樹脂状
	H3C_O N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		一体	
12-96	нс	Н	フリ	淡褐色樹脂状
	I LIN Jum		一体	·
12-97		Н	フリ	無色結晶
	N N-HI		一体	融点:152-153℃
	O S N N O		'-	
10.4				AD 60 31 d balk
13-1	N N N	Н	フリ	褐色油状物
	N O		一体	MS · APCI (m/z) : 221 [M+H] +
13-2	~	Н	フリ	淡黄色粉末
	N. H.		一体	MS · APCI (m/z) : 221 [M+H] +
	Ö		, rr	ino At of City 27 - 221 gining
13-3	H ₃ C \ H	Н	フリ	淡黄色油状物
	H ₃ C N H N N N N N N N N N N N N N N N N N		一体	MS · APCI (m/z) : 237 [M+H] +
13-4		Н	フリ	 褐色粉末
13-4	N N N	11	一体	MS・APCI (m/z) : 226 [M+H] +
	\s\s\ \\ \s\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	-		WIS * APG1 (III/2) . 220 [WITH] 1
13-5	H N. N. W.	Н	フリ	褐色油状物
	H ₃ C \ S O		一体	MS · APCI (m/z) : 240 [M+H] +
13-6		Ш		3日本 34 Jよけん
13-6	N N N	Н	フリ	褐色油状物
	N s O		一体	MS - APCI (m/z) : 227 [M+H] +
13-7	>	Н	HBr	淡褐色粉末
	но Лип.	.,		MS · APCI (m/z) : 261 [M+H] +
	HO O			
13-8		Н	HI	黄色粉末
	lin.			MS - APCI (m/z) : 204 [M+H]
13-9	NC NC	Н	НІ	黄色粉末
		••	**	MS · APCI (m/z) : 229 [M+H]
[Am.			
13-10	CI	Н	HI	黄色粉末
	Mun.	•	'	MS · APCI (m/z) : 238 [M+H]
	→			
L				<u></u>

表 8 (続き)

参考例 番号	R 2 - X -	R 1	塩	物性値など
13-11	NO ₂	Н	フリ 一体	黄色粉末 MS·APCI (m/z):249[M+H]
13-12	H ₃ C CH ₃	Н	フリ 一体	黄色粉末 MS・APCI (m/z):246[M+H]
13-13	o Juni	Н	·HI	黄色粉末 MS·APC!(m/z):194 [M+H]
13-14	S	H	HI	黄色粉末 MS・APCI (m/z):210 [M+H]
13-15	S	Н	HI	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 260 [M+H]
13-16	N Nu.	Н	2 HI	黄色粉末 MS・APCI (m/z):205[M+H]
13-17	° N⊤	Ме	HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z):227 [M+H]
13-18	H ₃ C O N N	Н	フリ 一体	無色半固形状 MS・APCI (m/z):270 [M+H]
13-19	H ₃ C N N N	Н	フリ 一体	無色半固形状 MS・APCI (m/z):312 [M+H]
13-20	H³C VO N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z):298[M+H]
13-21	O IN NATION	Н	フリ 一体	無色油状 MS・APCI (m/z):332[M+H]
13-22		H	HCI	無色粉末 融点:>300℃ MS・APCI (m/z):336 [M+H]
13-23	O N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	HI	褐色粉末

表 8 (続き)

参考例 番号	R 2 – X –	R¹	塩	物性値など
13-24	ON DON'T	Н	フリ 一体	淡褐色樹脂状
13-25	H ₃ C N N N N	H	フリ 一体	淡褐色樹脂状
13-26	H ₂ N N N	Н	フリ 一体	淡褐色樹脂状
13-27	HO V C N T N T	Н	フリ 一体	淡褐色樹脂状
13-28	CN CN-Jan	Н	フリ 一体	淡褐色樹脂状
13-29		Н	フリ 一体	淡褐色樹脂状
13-30	H ₂ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリ 一体	淡褐色樹脂状
13-31		Н	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z):342[M+H]+
13-32	H ² C H	H	HI	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 315 [M+H] +
13-33	H,C 9	Н	HI	無色粉末 MS・APCI (m/z):352[M+H]+
13-34	NC N Jul.	Н	HI	淡褐色粉末
13-35	H ₃ C NH	Н	フリー体	褐色油状物
13-36	H ₃ C N N N	Н	フリ 一体	褐色油状物
13-37	H ₃ C ₂ O NH	H	フリ 一体	褐色油状物

表 8 (続き)

参考例 番号	R ² — X —	R ¹	塩	物性値など
13-38	H ₂ C-S-NH	Н	フリー 体	褐色油状物
13-39	H ₃ C	Н	フリー 体	褐色油状物
13-40	H ₃ C N	Н	フリー 体	褐色油状物
13-41	H ₃ C N N N	Н	フリー 体	
13-42	H ₂ C N N N	Н	НІ	褐色粉末
13-43	H ₃ C, ON N	Н	フリー 体	
13-44	H ₃ C-S, N	Н	フリー 体	
13-45	H ₃ C-N N N N	Н	HI .	褐色粉末
13-46	H ₃ C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н	フリー 体	
13-47	H ₃ C _N O N	Н	フリー 体	無色結晶 融点:199-202℃ MS・APCI (m/z): 332[M+H]+
13-48	H ₃ C N	Н	フリー 体	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z): 275 [M+H] +
13-49	H ₃ C N 0 N 1000	Н	フリー 体	無色粉末 MS・APCI (m/z): 332[M+H]+
13-50	H,C-0LOCN	Н	フリー 体	無色粉末
13-51	H ₃ C N N	Н	フリー 体	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 332 [M+H]+

表 8 (続き)

参考例 番号	R ² – X –	·R ¹	塩	物性値など
13-52	H ₃ C°	Н	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z):333 [M+H]+
14-1	но	Н	HCI	無色樹脂状 MS·APCI(m/z):227 [M+H]+
14-2	O_N-	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):213 [M+H]+
14-3	N	Н	フリ 一体	淡赤色結晶 融点:144-145℃
14-4	OH OH	Н	フリ 一体	無色油状物 MS·APCI(m/z):289 [M+H]+
14-5	H ₃ C N	Н	HCI	無色粉末 MS·APCI(m/z):199 [M+H]+
14-6	H ₃ C-NO	Н	フリ 一体	淡黄色油状物 MS・APCI (m/z):171 [M+H]+
14-7		Н	フリ 一体	無色油状物 MS·APCI(m/z):289 [M+H]+
14-8	N-N-N-N	Н	2HC1	褐色粉末 MS·APCI(m/z):294 [M+H]+

表 8 (続き)

参考例 番号	R ² – X –	R ¹	塩	物性値など
14-9	HON	Н	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI(m/z):303 [M+H]+
14-10	\sim	H	フリ 一体	無色油状 MS・APCI (m/z):302 [M+H]+
14-11		H	フリ 一体	無色油状物 MS·APCI (m/z)
14-12	NC NOW ON O	Н	フリ 一体	無色結晶 融点:188-193℃
14-13	O ₂ N H	Н	フリ 一体	淡黄色結晶 融点:194-196℃
14-14	O ₂ N O H	H	フリ 一 体	微黄色樹脂状 MS・APCI(m/z): 356 [M+H]+
14-15	NC NC H	H	フリー体	微黄色樹脂状 MS·APCI(m/z):356 [M+H]+
14-16	H ₃ C N N N	Н	フリ 一体	褐色油状物 MS・APCI(m/z):316 [M+H]+

請 求 の 範 囲

1. 一般式 [I]:

$$R^2-X NH-CH_2-CO-N$$
 CN
 II

5 式中、Aは-CH。-又は-S-を表し、

R¹は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、

Xは-N(R³)-、-O-、又は-CO-を表し、

R³は水素原子又は低級アルキル基を表し、

10 R²は(1)置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が

- (i) 単環、二環もしくは三環式炭化水素基又は
- (ii) 単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は
- (2) 置換されていてもよいアミノ基を表す、

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

- 15 2. R²が、
 - (1)以下のA群置換基から選択される同一又は異なる1~3個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環、二環もしくは三環式炭化水素基又は(ii)単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は
- (2)以下のB群置換基から選択される同一又は異なる1~2個の置換基を有 20 していてもよいアミノ基である請求の範囲第1項記載の化合物。

A群置換基:

ハロゲン原子;シアノ基;ニトロ基;オキソ基;ヒドロキシ基;カルボキシ基;オキシジル基;アミノ基;カルバモイル基;アミノスルホニル基;低級アルキル基;低級アルコキシカルボニル基;

25 低級アルコキシ置換低級アルカノイル基;

低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基:

低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシカルボニル基:

低級アルキルチオ基:

低級アルキルスルホニル基:

5 ジ低級アルキルアミノ置換低級アルコキシ基:

ジ低級アルキルアミノカルボキシ基:

アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基およびモノもしくはジ置換アミノ基から選択される基で置換された低級アルキル基;

10 モノもしくはジ置換アミノ基:

モノもしくはジ置換カルバモイル基:

置換もしくは非置換低級シクロアルキル基;

置換もしくは非置換低級シクロアルキルー CO-:

置換もしくは非置換低級シクロアルキルー低級アルキル基;

15 置換もしくは非置換フェニル基:

置換もしくは非置換フェニル-〇-:

置換もしくは非置換フェニル-CO-:

置換もしくは非置換フェニル-低級アルキル基;

置換もしくは非置換フェニル-〇-低級アルキル基:

20 置換もしくは非置換フェニルスルホニル基;

置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基:

置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシカルボニル基:

置換もしくは非置換低級シクロアルケニル基:

置換もしくは非置換二環式複素環基:

25 置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基:

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-〇一:

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-CO-:

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-CO-低級アルキル基;および

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-低級アルキル基。

B群置換基:

低級アルキル基;低級アルコキシ置換低級アルキル基;低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基;ヒドロキシ低級アルキル基;カルボキシ低級アルキ

5 ル基;

置換もしくは非置換低級シクロアルキル基:

置換もしくは非置換低級シクロアルキルー低級アルキル基:

置換もしくは非置換フェニル基;

置換もしくは非置換フェニルー低級アルキル基;

10 置換もしくは非置換二環式炭化水素基;

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基;

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-低級アルキル基;および 置換もしくは非置換二環式複素環基-低級アルキル基。

3. 「A群置換基から選択される置換基」が、モノもしくはジ置換アミノ低 級アルキル基、モノもしくはジ置換アミノ基又はモノもしくはジ置換カルバモ イル基であるとき、該置換基の有する置換基は下記C群置換基から選択されるものであり:

「A群置換基から選択される置換基」が、置換低級シクロアルキル基、置換低級シクロアルキルーCOー、置換低級シクロアルキルー低級アルキル基、置換20 フェニル基、置換フェニルーOー、置換フェニルーCOー、置換フェニルー低級アルキル基、置換フェニルーOー低級アルキル基、置換フェニルスルホニル基、置換フェニル低級アルコキシ基、置換フェニル低級アルコキシカルボニル基、置換低級シクロアルケニル基、置換二環式複素環基、置換単環式5~6員複素環基 - Oー、置換単環式5~6員複素環基 - COー、置換単環式5~6員複素環基 - COー低級アルキル基又は置換単環式5~6員複素環基 - COー低級アルキル基又は置換単環式5~6員複素環基 - COー低級アルキル基又は置換単環式5~6員複素環基 - COー低級アルキル基とは置換基がら選択されるものであり:

「B群置換基から選択される置換基」が、置換低級シクロアルキル基、置換低級シクロアルキルー低級アルキル基、置換フェニル基、置換フェニルー低級アルキル基、置換二環式炭化水素基、置換単環式5~6員複素環基一低級アルキル基フは置換二環式複素環基一低級アルキル基であるとき、該置換基の有する置換基は下記C群置換基から選択されるものである請求の範囲第2項記載の化合物。

C群置換基:

低級アルキル基;ヒドロキシ低級アルキル基;低級アルカノイル基;低級シクロアルキルカルボニル基;低級アルコキシ基;低級アルコキシカルボニル基;

10 低級アルキルスルホニル基;ジ低級アルキル置換カルバモイル基;ジ低級アルキルアミノ置換低級アルカノイル基;

置換もしくは非置換フェニル基;

置換もしくは非置換フェニル-〇一:

置換もしくは非置換フェニルーCO-;

15 置換もしくは非置換フェニル低級アルカノイル基:

置換もしくは非置換フェニル低級アルキル基;

置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基;

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基;

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-O-:

20 置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-CO-;および 置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基置換アミノ基;

(C群置換基において、置換フェニル基部分、又は置換単環式5~6員複素環基部分の置換基は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、

低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、および

- 25 低級アルコキシカルボニル基から選択されるものである)。
 - 4. R²が、
 - (1) 置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が以下の(i)~ (iv)から選択される基

- (i) 炭素数3~7の単環式炭化水素基、
- (ii) 炭素数9~11の二環式炭化水素基、
- (i i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~2個の異項原子を含む単環式複素環基、および
- 5 (iv)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~3個の異項原子を含み5~7員環が2個縮合してなる二環式複素環基;または
 - (2) 置換されたアミノ基;

である請求の範囲第1項~第3項のいずれか1項記載の化合物。

- 5. R²が、
- 10 (1) 置換されていてもよい環式基であって、該環式基部分が、 フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロ プロピル基、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル

基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロ

15 リル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、

ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリ ジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テト

- 20 ラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、パーヒドロチアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、インインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、
- 25 ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基から選択される基であるか:または

- (2)置換されたアミノ基である 請求の範囲第4項記載の化合物。
- 6. R²が、
- (1) 置換されていてもよい環式基環式基であって、該環式基部分が、
- 5 フェニル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか:または
 - (2) 置換されたアミノ基である 請求の範囲第5項記載の化合物。
- 15 7. R²が、

20

- (1) 置換されていてもよい環式基環式基であって、該環式基部分が、 ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモル ホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニ ル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれらの一部又 は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか:または
- (2) 置換されたアミノ基である

請求の範囲第6項記載の化合物。

- 8. R²が、
- (1) 下記A' 群置換基から選択される同一または異なる1~3個の置換基を 25 有していてもよい環式基であって該環式基部分が、

ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれらの一部又

は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか;または

(2)下記B¹群置換基から選択される同一又は異なる1~2個の置換基で置換されたアミノ基である請求の範囲第1項~第3項のいずれか1項記載の化合物。

5 A'群置換基:

ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、モノもしくはジ置換アミノ基、モノもしくはジ置換カルバモイル基、

10 低級シクロアルキルーCO-、

置換もしくは非置換フェニル基、

置換もしくは非置換フェニルー低級アルキル基、

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基、

置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-〇-、および

15 置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-CO-。

B'群置換基:

20

低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、 ピリミジニル基、チアゾリル基およびチアジアゾリル基。

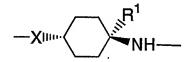
- 9. Xが-N (R^3) Xは-O であり、 R^2 が置換されていてもよい環式 基である請求の範囲第1項~第8項のいずれか1項記載の化合物。
- 10. Xが-CO-であり、R²が式:

N-で表される(1)置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式 含窒素複素環基又は(2)置換されていてもよいアミノ基である請求の範囲第 1項~第8項のいずれか1項記載の化合物。

- 25 11. Xが-CO-又は-O-であり、Aが-CH₂-である請求の範囲第 1項~第8項のいずれか1項記載の化合物。
 - 12. Xが-CO-又は-O-であり、Aが-CH₂-であり、R¹が水素原

子である請求の範囲第1項~第8項のいずれか1項記載の化合物。

- 13. Xが-CO-であり、 $Aが-CH_2-$ であり、 R^1 が水素原子である請求の範囲第1項~第8項のいずれか1項記載の化合物。
- 14. Xが-CO-であり、Aが-CH₂-であり、<math>R¹が水素原子であり、
- 5 R^2 が置換されていてもよい環式基である請求の範囲第1項 \sim 第8項のいずれか1項記載の化合物。
 - 15. Xが-CO-であり、Aが $-CH_2-$ であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換されたアミノ基である請求の範囲第1項~第8項のいずれか1項記載の化合物。
- 10 16. 下記部分構造:



を有する請求の範囲第1項~第15項のいずれか1項記載の化合物。

- 17. 以下よりなる群から選択される化合物またはその薬理的に許容しうる 塩:
- 15 (S) -2-シアノ-1-〔トランス-4-(5-二トロ-2-ピリジルア ミノ)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン:
 - (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(5-シアノ-2-ピリジルオ キシ) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン;
 - (S) -2-シアノ-1-[トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル)
- 20 シクロヘキシルアミノ) アセチルピロリジン;
 - (S) -2-シアノ-1- (トランス-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン;
 - (S) -2-シアノ-1-[トランス-4-(5-ブロモ-2-ピリミジニルオキシ)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン;
- 25 (S) $-2-\sqrt{1-(1-(1-3))}$ (S) $-2-\sqrt{1-(1-3)}$ (S) $-2-\sqrt{1-(1-3)$

WO 02/30891 PCT/JP01/08803

(S) -2-シアノー1- [トランス-4-(N-エチル-N-メトキシエチルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン:

151

- (S) $-2-\nu P / -1-[トランス-4-(N-エチル-N-イソプロピルアミノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン:$
- 5 (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(N-メチル-N-ブチルアミ ノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン;
 - (S) -2-シアノ-1-[トランス-4-[(S)-2-メトキシメチルピロリジン-1-イルカルボニル]シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン;
- 10 (S) -2-シアノ-1-[トランス-4-(3-カルバモイルピペリジノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン;
 - (S) $-2-\nu P / -1-(-1-\nu V 4-(3-\mu V 2-\nu V 2-\nu V)$ $= (-1) \nu V - 2-\nu V - 1-\nu V - 2-\nu V$
 - (S) -2-シアノ-1-[トランス-4-(4-アセチルピペラジン-1 -イルカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン:

15

20

25

- (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(2-イソインドリニルカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン;
- (S) $-2-\nu P / -1-[トランス-4-[4-(3-ピリジルカルボニル) ピペラジン-1-イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン:$
- (S) -2-シアノ-1- {トランス-4- [4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン:
- (S) -2-シアノ-1-[トランス-4-(シス-2, 6-ジメチルモルホリノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン;
 - $(S) 2 \nu 7 / 1 (1 \nu 7) / 4 (5 \nu 7) / 1 (1 \nu$

リニルカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン;

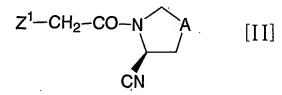
- (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(ピペリジノカルボニル)シク ロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン;
- (S) 2 シアノ-1- [トランス-4-(4-カルバモイルピペリジノ カルボニル)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン;
 - シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン:
- (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(4-シクロプロピルカルボニ ルピペラジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリ ジン: 10
 - (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(4-プロピオニルピペラジン -1-イルカルボニル)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン;
 - $(S) 2 \nu Z / 1 (1 \nu Z 4 (1 \nu Z \nu Z 4 \nu Z 2 \nu Z 2 \nu Z 4 \nu Z 2 \nu Z \nu Z 2 \nu Z \nu Z 2 \nu Z \nu Z 2 \nu Z \nu Z$ シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン;
- 15 ロロ「3、4-b] ピリジン-2-イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン:
 - (S) $-2-\nu 7/-1-[-1-1]$ シ) ピペリジノカルボニル〕シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン;
- 20 (S) -2-シアノ-1-{トランス-4-〔4-(5-ブロモー2-ピリ ミジニルオキシ) ピペリジノカルボニル〕シクロヘキシルアミノ} アセチルピ ロリジン:
 - (S) -2-シアノー1- (トランスー4-(シスー3, 5-ジメチルー4 ーベンジルピペラジンー1ーイルカルボニル)シクロヘキシルアミノ〕アセチ ルピロリジン:

25

- (S) -2-シアノ-1- [トランス-4- (4-シクロヘキシルカルボニ ルアミノピペリジノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン;
 - (S) -2-シアノ-1- {トランス-4- [4-(N-フェニルカルバモ

15

- イル) ピペラジン-1-イルカルボニル〕シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン;
- (S) -2-シアノ-1- [トランス-4-(4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン;
- 5 (S) -2-シアノ-1- {トランス-4-(4-(2-チエニル) ピペリ. ジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン;
 - (S) $-2-\nu PJ-1-[トランス-4-(1, 1-ジオキソパーヒドロ-1, 4-チアジン-4-イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン;$
- 10 (R) $-4-\nu P / -3-[h = 2-4-(5-h = 2-4 +$
 - (R) -4-シアノ-3- [トランス-4-(5-シアノ-2-ピリジルオ キシ) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアゾリジン:
 - (R) -4-シアノ-3- [トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアゾリジン;
 - (R) -4-シアノ-3- [トランス-4-(2-イソインドリニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアゾリジン:
 - (R) -4-シアノ-3- [トランス-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルチアゾリジン;および
- 20 (R) -4-シアノ-3- [トランス-4-(ピロリジニルカルボニル)シ クロヘキシルアミノ] アセチルチアゾリジン。
 - 18. 一般式[II]:



式中、Aは $-CH_2$ -又は-S-を表し、 Z^1 は反応性残基を表す、

25 で示される化合物と、一般式 [I I I] :

$$R^2-X NH_2$$
[III]

式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、

Xは-N(R³)-、-O-、又は-CO-を表し、

5 R³は水素原子又は低級アルキル基を表し、

R²は(1)置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が

- (i) 単環、二環もしくは三環式炭化水素基又は
 - (ii)単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は
 - (2) 置換されていてもよいアミノ基を表す、
- 10 で示される化合物又はその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容 しうる塩とすることを特徴とする、一般式 [I]:

$$R^2-X$$
 $NH-CH_2-CO-N$
 CN
 $[I]$

式中、R1、R2及びAは前記と同一意味を有する、

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩の製法。

15 19. 一般式[IV]:

HOOC-
$$R^1$$

$$N-CH_2-CO-N$$

$$R^4$$

$$CN$$
[IV]

式中、Aは-CH,-又は-S-を表し、

R¹は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基または低級アルコキシ低級アルキル基を表し、R⁴はアミノ基の保護基を表す、

20 で示される化合物又はその塩を、一般式〔V〕:

5

155

$$R^{21}-H$$
 (V)

式中、R21は、式:

N-で示される(1)置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基、又は(2)置換されていてもよいアミノ基を表す、

で示される化合物又はその塩と反応させて、一般式〔VI〕

$$R^{21}$$
-CO- N -CH₂-CO- N A [VI]

式中、R¹、R⁴、R²¹及びAは前記と同一意味を有する、

で示される化合物又はその塩を得、ついでアミノ基保護基R⁴を除去し、所望 10 により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、

一般式 [I - a]

$$R^{21}$$
-CO-N-A [I-a]

式中、R¹、R²1及びAは前記と同一意味を有する、

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩の製法。

- 15 20. 請求の範囲第1項〜第17項のいずれか1項に記載の化合物を用いて、 ジペプチジルペプチダーゼIV活性を阻害する方法。
 - 21. 請求の範囲第1項~第17項のいずれか1項に記載の化合物の有効量 を、患者に投与することからなる疾患の治療又は予防方法。
- 2 2. 該疾患が、ジペプチジルペプチダーゼ I V活性の阻害により病態の改 20 善が見込まれる疾患である請求の範囲第 2 1 項記載の治療又は予防方法。

- 23. 該疾患が、糖尿病である請求の範囲第21項記載の治療又は予防方法。
- 24. 該疾患が、2型糖尿病である請求の範囲第21項記載の治療又は予防方法。
- 25. 請求の範囲第1項~第17項のいずれか1項に記載の化合物の、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としての使用。
- 26. 請求の範囲第1項~第17項のいずれか1項に記載の化合物の医薬活性成分としての使用。
- 27. 請求の範囲第1項~第17項のいずれか1項に記載の化合物の、医薬の製造のための使用。
- 10 28. 該医薬が、ジペプチジルペプチダーゼ I V活性の阻害により病態の改善が見込まれる疾患の治療又は予防のための医薬である請求の範囲第26項又は第27項記載の使用。
 - 29. 該医薬が、糖尿病の治療又は予防のための医薬である請求の範囲第2 6項又は27項記載の使用。
- 15 30. 該医薬が、2型糖尿病の治療又は予防のための医薬である請求の範囲 第26項又は第27項記載の使用。
 - 31. 請求の範囲第1項~第17項のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。
- 3 2. ジペプチジルペプチダーゼ I V阻害薬である請求の範囲第 3 1 項記載 20 の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08803

Int.		417/	12, 409/14, 413/12, 4	91/048, 405/14,		
	12, 471/04, 495/04, 401/14, 409/ 97, 31/5377, 31/428,	14, 4.	1//14, A01K31/4439,	31/506, 31/501,		
	o International Patent Classification (IPC) or to both na	tional cla	assification and IPC			
	S SEARCHED					
	Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
Int.	Cl ⁷ C07D207/16, 401/12, 403/12,	417/	12, 409/14, 413/12, 4	91/048, 405/14,		
	12, 471/04, 495/04, 401/14, 409/	12, 43	17/14, A61K31/4439,	31/506, 31/501,		
31/4	97, 31/5377, 31/428,					
Documentat	ion searched other than minimum documentation to the	e extent t	hat such documents are included	in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)						
CA(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN)						
C. DOCUI	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Catagory*	Citation of document, with indication, where ap	nronriat	of the relevant passages	Relevant to claim No.		
Category*		propriate	e, of the felevalit passages			
A	US 6110949 A (Novartis AG), 29 August, 2000 (29.08.00),			1-19,27-32		
	the whole document (Family:	none)				
		··	·			
A	US 6011155 A (Novartis AG),			1-19,27-32		
	04 January, 2000 (04.01.00),					
	the whole document & US 6124305 A			•		
	& US 61243US A	•				
			•			
Furthe	r documents are listed in the continuation of Box C.	S	ee patent family annex.			
* Special	categories of cited documents:		ater document published after the inter			
	ent defining the general state of the art which is not red to be of particular relevance		riority date and not in conflict with the nderstand the principle or theory under			
"E" earlier	document but published on or after the international filing	"X" d	ocument of particular relevance; the c	laimed invention cannot be		
date "L" docume	ent which may throw doubts on priority claim(s) or which is		onsidered novel or cannot be consider tep when the document is taken alone	ed to involve an inventive		
cited to	establish the publication date of another citation or other	"Y" d	ocument of particular relevance; the c			
	reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or other		onsidered to involve an inventive step ombined with one or more other such			
means		с	ombination being obvious to a person	skilled in the art		
	ent published prior to the international filing date but later e priority date claimed	"&" d	ocument member of the same patent f	amily		
		Date of	f mailing of the international sear	ch report		
Date of the actual completion of the international search 01 November, 2001 (01.11.01)		Date of mailing of the international search report 13 November, 2001 (13.11.01)				
			-,, ,-			
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office			Authorized officer			
owbattene raceure office						
Facsimile No.		Teleph	Telephone No.			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08803

Continuation of A.

31/423,31/498,31/519,31/401,31/4709,31/454,31/4025,31/427,31/433,31/55, 31/541,31/437,31/4725,31/4365,31/4035,31/498,31/41,31/4155,C07K277/06,277/42, 277/82,A61P43/00,3/10,

Continuation of B.

31/423,31/498,31/519,31/401,31/4709,31/454,31/4025,31/427,31/433,31/55,
31/541,31/437,31/4725,31/4365,31/4035,31/498,31/41,31/4155,C07K277/06,277/42,

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08803

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
\cdot
1. Claims Nos.: 20-26 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 20-26 relate to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an
extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
·
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
·
1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers
only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
·
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international
search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
\cdot
Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告 国際出願番号 PCT/JP01/08803 A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC)) Int cl' C07D207/16, 401/12, 403/12, 417/12, 409/14, 413/1 2, 491/048, 405/14, 405/12, 471/04, 495/04, 401/14, 409/12, 417/14, A61K31/4439, 31/506, 31/501, 31/497, 31/5377, 31/428 調査を行った分野 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC)) Int cl' C07D207/16, 401/12, 403/12, 417/12, 409/14, 413/1 2, 491/048, 405/14, 405/12, 471/04, 495/04, 401/14, 409/12, 4 17/14, A61K31/4439, 31/506, 31/501, 31/497, 31/5377, 31/428 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN) 関連すると認められる文献 引用文献の 関連する カテゴリー* 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 請求の範囲の番号 Α US 6110949 A (Novartis AG) 29. 8月. 2000 1-19, 27-32 (29.08.00) 文献全体 (ファミリーなし) Α US 6011155 A (Novartis AG) 4. 1月. 2000 (0 1-19, 27-32 4. 01. 00) 文献全体 & US 6124305 A C欄の続きにも文献が列挙されている。 □ パテントファミリーに関する別紙を参照。 * 引用文献のカテゴリー の日の後に公表された文献 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって 出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日 の理解のために引用するもの 以後に公表されたもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 文献(理由を付す) 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに 「O」ロ頭による開示、使用、展示等に言及する文献 よって進歩性がないと考えられるもの 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 01.11.01 国際調査報告の発送日 13.11.01 国際調査機関の名称及びあて先 特許庁審査官(権限のある職員) 4P 8615 内藤 伸一 東京都千代田区酸が関三丁目4番3号 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

国際出願番号 PCT/JP01/08803

A. の続き

, 31/423, 31/498, 31/519, 31/401, 31/4709, 31/454, 31/4025, 31/427, 31/433, 31/55, 31/541, 31/437, 31/4725, 31/4365, 31/4035, 31/498, 31/41, 31/4155, C07D277/06, 277/42, 277/82, A61P43/00, 3/10,

B. の続き

, 31/423, 31/498, 31/519, 31/401, 31/4709, 31/454, 31/4025, 31/427, 31/433, 31/55, 31/541, 31/437, 31/4725, 31/4365, 31/4035, 31/498, 31/41, 31/4155, C07D277/06, 277/42, 277/82

第Ⅰ欄	
	請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの2の続き)
法第8条	除第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作
成しなか	かった。
. =	
1. X	
•	つまり、
	請求の範囲20-26の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. 🗍	請求の範囲は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしてい
ш.	ない国際出願の部分に係るものである。つまり、
	,
3.	請求の範囲は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に
	従って記載されていない。
•	· ·
第Ⅱ欄	発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの3の続き)
Na Tr. IM	2000年 日かりはいしてものことの意思(おす、こののの呼ら)
次に対	比べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
·	
•	
1. 🗆	出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求
1. 🗌	出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求 の範囲について作成した。
1. 🗌	出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求 の範囲について作成した。
1.	
1.	の範囲について作成した。
1.	の範囲について作成した。 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
1.	の範囲について作成した。 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納
	の範囲について作成した。 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
	の範囲について作成した。 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納
	の範囲について作成した。 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納
	の範囲について作成した。 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納
	の範囲について作成した。 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
	の範囲について作成した。 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載
	の範囲について作成した。 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
	の範囲について作成した。 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載
	の範囲について作成した。 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載
	の範囲について作成した。 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載
3.	の範囲について作成した。 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。 至手数料の異議の申立てに関する注意
3.	の範囲について作成した。 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。